

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4A

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten
mit Hämophilie B*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik	41
4.2.1 Fragestellung	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	42
4.2.2.1 Patientenpopulation	42
4.2.2.2 Intervention	43
4.2.2.3 Vergleichstherapie	44
4.2.2.4 Endpunkte	44
4.2.2.5 Studientyp und Publikationstyp	44
4.2.2.6 Ein- und Ausschlusskriterien – zusammenfassende Darstellung	45
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.2.1 Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Eftrenonacog alfa (Daten für Abschnitt 4.3.1).....	50
4.2.3.2.2 Systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa (Daten für Abschnitt 4.3.2.3)	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	50
4.2.3.3.1 Suche in Studienregistern nach RCT mit Eftrenonacog alfa (Daten für Abschnitt 4.3.1)	51
4.2.3.3.2 Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa (Daten für Abschnitt 4.3.2.3).....	52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	56
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	56
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	58
4.2.5.2.2.1 Mortalität	61
4.2.5.2.2.2 Morbidität	62
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	73
4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit.....	77
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	88

4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	88
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	89
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	92
4.3.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	94
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	96
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	97
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	100
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	101
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	102
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	102
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	102
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	102
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	103
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	103
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	105
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	106
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	106
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	106
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	107
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	107
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	108
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	109
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	109
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	112
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	115
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool.....	116
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	117
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	117
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	139
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.1	Annualisierte Blutungsraten – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.3.2	Faktor-IX-Verbrauch – weitere Untersuchungen	161
4.3.2.3.3.3	Dosierungsintervall – weitere Untersuchungen.....	169

4.3.2.3.3.4	Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.3.3.5	Ansprechen auf die Behandlung – weitere Untersuchungen.....	177
4.3.2.3.3.6	Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – weitere Untersuchungen.....	186
4.3.2.3.3.7	Wirksamkeit im perioperativen Management – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.8	Lebensqualität Haem-A-QoL – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.3.9	Lebensqualität Haemo-QoL – weitere Untersuchungen.....	217
4.3.2.3.3.10	Lebensqualität CHO-KLAT – weitere Untersuchungen	219
4.3.2.3.3.11	Lebensqualität EQ-5D-Y – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.12	Änderungen in der körperlichen Aktivität (Aktivitätsveränderungen) – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.3.13	Pharmakokinetik-Parameter – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.3.14	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	240
4.3.2.3.3.15	Hemmkörperbildung – weitere Untersuchungen.....	256
4.3.2.3.3.16	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	260
4.3.2.3.4	Versorgung der Patienten mit schwerer Hämophilie B.....	270
4.3.2.3.5	DHG-Umfrage zu Produkten mit verlängerter Halbwertszeit	272
4.3.2.3.5.1	Ziel der Untersuchung	272
4.3.2.3.5.2	Methodik.....	272
4.3.2.3.5.3	Wesentliche Ergebnisse	273
4.3.2.3.5.4	Details zu ausgewählten Ergebnissen.....	273
4.3.2.3.5.5	Zusammenfassung der DHG-Untersuchung.....	275
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	276
4.3.2.4.1	Zusammenfassung - Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Eftrenonacog alfa	276
4.3.2.4.1.1	Ergebnisse B-LONG.....	277
4.3.2.4.1.2	Ergebnisse Kids B-LONG	281
4.3.2.4.1.3	Ergebnisse der Studie B-YOND.....	283
4.3.2.4.2	Vorteil der Prophylaxe (allgemein und mit Eftrenonacog alfa).....	285
4.3.2.4.3	Fazit.....	287
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	288
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	288
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	290
4.4.2.1	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens.....	291
4.4.2.2	Ungedeckter therapeutischer Bedarf.....	292
4.4.2.3	Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Eftrenonacog alfa	293
4.4.2.4	Studienergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa	293
4.4.2.4.1	Darstellung des pharmakokinetischen Profils.....	294
4.4.2.4.2	Nutzen-Risiko-Profil (klinische Endpunkte).....	296
4.4.2.4.2.1	Behandlung akuter Ereignisse (bei Bedarf).....	296
4.4.2.4.2.2	Wirksamkeit der Prophylaxe	298
4.4.2.4.2.3	Sicherheitsprofil.....	300
4.4.2.4.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	301
4.4.2.5	Nutzen der Gerinnungsfaktorpräparate allgemein (dramatischer Effekt)....	302

4.4.2.6	Zusammenführung der einzelnen Aspekte	303
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	305
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	306
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	306
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	306
4.5.2.1	Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen.....	306
4.5.2.2	Gründe, nach denen es unangemessen ist, zu den in den Studien behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern	307
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	311
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	311
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	313
4.7	Referenzliste.....	313
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		324
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		332
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		335
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		336
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		346
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		371

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ..	23
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) .	24
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien (Suche nach Zulassungsstudien (nicht RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	24
Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien (Suche nach Zulassungsstudien (nicht RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	26
Tabelle 4-5: Ergebnisse zu ausgewählten PK-Parametern.....	29
Tabelle 4-6: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten	31
Tabelle 4-7: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten (Prophylaxe)	33
Tabelle 4-8: Kriterien des IQWiG zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens [9] .	34
Tabelle 4-9: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-10: Einschlusskriterien (Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	45
Tabelle 4-11: Ausschlusskriterien (Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	46
Tabelle 4-12: Einschlusskriterien (Suche nach Zulassungsstudien (nicht zwingend RCTs) mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	47
Tabelle 4-13: Ausschlusskriterien (Suche nach Zulassungsstudien (nicht zwingend RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	48
Tabelle 4-14: Patientencharakteristika	57
Tabelle 4-15: Patientenrelevante Endpunkte (dargestellt nach Nutzendimension)	58
Tabelle 4-16: Patientenrelevante Endpunkte – Darstellung nach Erhebung in den Studien....	60
Tabelle 4-17: Definitionen nach ICH Guidelines [49, 50] bzw. GCP-Verordnung [51]	78
Tabelle 4-18: Subgruppenanalysen der Studie B-LONG.....	84
Tabelle 4-19: Subgruppenanalysen der Studie Kids B-LONG	85
Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	103
Tabelle 4-33: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	103
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	104
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	104
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	105
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	107
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	107
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	108
Tabelle 4-40: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-41: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-42: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-43: Studienpool – für die Nutzenbewertung relevante Studien (Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	117
Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	118
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – eingeschlossene Studien	124
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-LONG– Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie Kids B-LONG– Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-YOND (Patienten aus B-LONG) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-YOND (Patienten aus Kids B-LONG < 6 Jahre) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-YOND (Patienten aus Kids B-LONG 6 – < 12 Jahre) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-51: Anzahl an Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Eintritt in die Studie.....	137
Tabelle 4-52: HJHS Total Score zum Baseline-Zeitpunkt.....	138
Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – eingeschlossene Studien	139
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil I	143
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil II	144
Tabelle 4-56: Populationen in der Auswertung.....	145
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Annualisierte Blutungsraten“ – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	148
Tabelle 4-59: Übersicht – Anzahl der aufgetretenen Blutungsepisoden in B-LONG.....	148
Tabelle 4-60: Übersicht – Anzahl der aufgetretenen Blutungsepisoden pro Jahr in Kids B-LONG.....	148
Tabelle 4-61: Übersicht über aufgetretene Blutungsepisoden in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-63: Ergebnisse für annualisierte Blutungsraten B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten (vor Studienbeginn und innerhalb der Studie) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten (vor Studienbeginn und innerhalb der Studie), negatives binomiales Modell – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten (Art der Blutung) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten im Gelenk – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten im Muskel – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten in innenliegendem Gewebe – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten Haut/Schleimhaut – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Faktor-IX-Verbrauch – weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	162
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Faktor-IX-Verbrauch – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Faktor-IX-Verbrauch B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den mittleren wöchentlichen Faktor-IX-Verbrauch – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den mittleren wöchentlichen Verbrauch in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den mittleren wöchentlichen Verbrauch für pädiatrische Patienten in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Dosierungsintervall – weitere Untersuchungen	169
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	170
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Dosierungsintervall in B-LONG – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Dosierungsintervall in Kids B-LONG – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Dosierungsintervall in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode – weitere Untersuchungen	174
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	174
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Ansprechen auf die Behandlung – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	178
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung, Blutungsepisoden (Bewertung durch den Patienten) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung, Injektionen (Bewertung durch den Patienten) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler) B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-93: Operationalisierung von Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – weitere Untersuchungen	186
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	187
Tabelle 4-95: Übersicht für Blutungsepisoden, die mit einer Injektion ausreichend behandelt werden konnten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Anzahl an Injektion, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-98: Übersicht für Injektionen, die mit einer Injektion ausreichend behandelt sind in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Dosis pro Injektion, die für die Behandlung einer Blutung benötigt wurde (nach Ort der Blutung) – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Dosis pro Injektion, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Wirksamkeit im perioperativen Management – weitere Untersuchungen	197
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	198
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe bei größeren Eingriffen (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei kleineren Eingriffen (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management B-YOND – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Benötigte Injektionen/Dosis) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Blutverlust) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Benötigte Transfusionen) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Lebensqualität Haem-A-QoL – weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	204
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Total Score Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Körperliche Gesundheit (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Wohlbefinden/Gefühle (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Selbsteinschätzung (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Sport und Freizeit (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Arbeit und Schule (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Bewältigung Hämophilie (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Behandlung (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Zukunft (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Familienplanung (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Partnerschaft und Sexualität (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Haem-A-QoL nach 52 Wochen – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-124: Operationalisierung von Haemo-QoL – weitere Untersuchungen	217
Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	218
Tabelle 4-126: Operationalisierung von CHO-KLAT – weitere Untersuchungen	219
Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	220
Tabelle 4-128: Ergebnisse für CHO-KLAT – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-129: Operationalisierung von EQ-5D-Y – weitere Untersuchungen	222
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	223
Tabelle 4-131: Ergebnisse für EQ-5D-Y-VAS – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-132: Ergebnisse für EQ-5D-Y-VAS – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-133: Operationalisierung von Haemo-QoL – weitere Untersuchungen	226
Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	227
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Änderungen in der körperlichen Aktivität – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-136: Operationalisierung von Pharmakokinetik-Parameter – weitere Untersuchungen	229
Tabelle 4-137: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	231
Tabelle 4-138 Pharmakokinetik-Untersuchungen, Übersicht der Werte für Eftrenonacog alfa – weitere Untersuchungen	231
Tabelle 4-139 Pharmakokinetik-Untersuchungen, Vergleich mit BeneFIX® – weitere Untersuchungen	232
Tabelle 4-140 Pharmakokinetik-Untersuchungen, Wiederholung Woche 26 – weitere Untersuchungen	236
Tabelle 4-141: Vergleich der PK-Parameter von Eftrenonacog alfa und BeneFIX® in der Studie Kids B-LONG – weitere Untersuchungen	238
Tabelle 4-142: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen	240
Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	242
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242

Tabelle 4-145: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-146: Unerwünschte Ereignisse nach SOC – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-147: Unerwünschte Ereignisse nach „Preferred Term“, die bei ≥ 3 % der Patienten aufgetreten sind – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-148: Schwere unerwünschte Ereignisse nach „Preferred Term“ – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-149: B-LONG unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation (= „Nebenwirkungen“) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-150: Schwere unerwünschte Ereignisse nach „Preferred Term“ – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-151: Schwere unerwünschte Ereignisse nach „Preferred Term“ B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-152: Operationalisierung von Hemmkörperbildung – weitere Untersuchungen ...	256
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen	257
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Hemmkörperbildung – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-155: ABR – Subgruppenanalyse nach Art des vorherigen Behandlungsregimes (Beschränkung auf Patienten mit Bedarfsbehandlung vor Einschluss in die Studie)	261
Tabelle 4-156: ABR – Subgruppenanalyse nach Krankheitscharakteristika (Krankheitsschwere).....	263
Tabelle 4-157: ABR – Subgruppenanalyse nach Krankheitscharakteristika (Zielgelenke)...	264
Tabelle 4-158: ABR – Subgruppenanalyse nach Alter	265
Tabelle 4-159: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach Alter.....	266
Tabelle 4-160: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach BMI	266
Tabelle 4-161: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach Ethnischer Gruppe....	266
Tabelle 4-162: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach HIV/HCV-Status	267
Tabelle 4-163: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach Region	267
Tabelle 4-164: Annualisierte Blutungsrate – Subgruppenanalyse nach Blutungshistorie	268
Tabelle 4-165: Annualisierte Blutungsrate – Subgruppenanalyse nach Anzahl an Zielgelenken	268
Tabelle 4-166: Übersicht PK-Parameter in verschiedenen Altersgruppen (aus [104]).....	269
Tabelle 4-167: Verbrauch nach Patientengruppe (DHR) [108]	270
Tabelle 4-168: Ausgewählte klinische Daten.....	273
Tabelle 4-169: Verwendetes Therapieregime	274
Tabelle 4-170: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten der B-LONG-Studie	277

Tabelle 4-171: Ergebnisse zu ausgewählten PK-Parametern der B-LONG-Studie.....	278
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie B-LONG	280
Tabelle 4-173: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten der Kids B-LONG-Studie.....	281
Tabelle 4-174: Ergebnisse zu ausgewählten PK-Parametern der Kids B-LONG-Studie	282
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie Kids B-LONG	282
Tabelle 4-176: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten der B-YOND-Studie.....	283
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie B-YOND.....	284
Tabelle 4-178: Rapid Report – Zusatznutzen der Prophylaxe	286
Tabelle 4-179: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [7].....	288
Tabelle 4-180: Evidenzstufen der vorgelegten Unterlagen.....	289
Tabelle 4-181: Ergebnisse zu ausgewählten PK-Parametern.....	294
Tabelle 4-182: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten	296
Tabelle 4-183: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten (Prophylaxe)	298
Tabelle 4-184: Kriterien des IQWiG zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens [9]	299
Tabelle 4-185: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	300
Tabelle 4-186: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	306
Tabelle 4-187: Auszug aus der Deklaration von Helsinki [123].....	310
Tabelle 4-188: Studien und zugehörige Quellen.....	313
Tabelle 4-189: Suche bei Clinicaltrials.gov am 06.04.2016	337
Tabelle 4-190: Suche bei EU Clinicaltrials am 06.04.2016.....	340
Tabelle 4-191: Suche bei Pharmnet.Bund am 06.04.2016.....	341
Tabelle 4-192: Suche bei WHO (ICTRP) am 06.04.2016	341
Tabelle 4-193: Suche bei Clinicaltrials.gov am 06.04.2016	343
Tabelle 4-194: Suche bei WHO (ICTRP) am 06.04.2016	345
Tabelle 4-195 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	347
Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B-LONG	349
Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kids B-LONG	360
Tabelle 4-198 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B-YOND.....	366
Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	372
Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-LONG	375

Tabelle 4-201 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie Kids B-LONG 389

Tabelle 4-202 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie B-YOND 403

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Gemessene Faktor-IX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)	29
Abbildung 2: Übersicht des medizinischen Nutzens/Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa ...	39
Abbildung 3: Übersicht das von der EMA vorgeschriebene Studienprogramm für neue Faktor-IX-Präparate	45
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	100
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 9: Übersicht das von der EMA vorgeschriebene Studienprogramm für neue Faktor-IX-Präparate	135
Abbildung 10: Mittlere wöchentliche Dosierung während der letzten 3 Monate in der Studie, der Pfeil gibt die Startdosis von 50 I.E./kg an	167
Abbildung 11: Mittleres Dosierungsintervall während der letzten 3 Monate in der Studie, der Pfeil gibt das Startintervall von 10 Tagen an	171
Abbildung 12: Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert im Gesamtscore sowie in den Domänen „körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“	215
Abbildung 13: Gemessene Faktor-IX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)	234
Abbildung 14: Zusammenfassung der ABR aufgeteilt nach Subgruppe	261
Abbildung 15: ABR nach Behandlungsregime (aus [59])	263
Abbildung 16: Anteil der Patienten mit Wunsch auf ein Produkt mit längerer Halbwertszeit zu wechseln (aus [110])	274
Abbildung 17: Gemessene Faktor-IX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)	279
Abbildung 18: Gemessene Faktor-IX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)	295
Abbildung 19: Übersicht des medizinischen Nutzens/Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa	304
Abbildung 20: Übersicht das von der EMA vorgeschriebene Studienprogramm für neue Faktor-IX-Präparate	309

Abbildung 21: Patientenfluss in der Studie B-LONG (aus [58]) 359
Abbildung 22: Patientenfluss in der Studie Kids B-LONG (aus [88]) 365
Abbildung 23: Patientenfluss in der Studie B-YOND 370

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-rFIXFc-Antikörper (=anti-drug antibody)
AE	Adverse event
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
AUC/Dosis	Dose-normalized Area under the Curve (auch DNAUC)
aPTT	activated partial thromboplastin time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
BE	Bethesda-Einheit (=Bethesda unit)
CHO-KLAT	Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration der Faktor-IX-Konzentration
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Studienbericht (= clinical study report)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNAUC	Dose-normalized Area under the Curve
ECLA	Elektrochemolumineszenz-Assay (=electrochemiluminescent assay)
eCRF	electronic case report form
ED	Expositionstag (exposure day)
EG	Europäische Gemeinschaft
EHTSB	European Haemophilia Therapy Standardisation Board
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPD	Elektronisches Patiententagebuch (electronic patient diary)
EQ-5D-Y	European Quality of Life – 5 Dimensions – Youth
FAS	Full analysis set
Fc	Fc-Domäne eines humanen IgG (kristallisierbares Fragment)
FcRN	Neonataler Fc-Rezeptor

FIX	Gerinnungsfaktor IX (9)
FIX:C	Gerinnungsaktivität von Faktor IX
Haem-A-QoL	Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults
Haemo-QoL	Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HRQoL	Health related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Conference on Harmonization
I.E.	Internationale Einheit (= international unit)
Ig	Immunglobulin
IU	International Unit
IQR	Interquartilsabstand (= inter quartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
M(C)ID	Minimal (clinically) important difference
ml	Milliliter
MRT	Mean Residence Time (mittlere Verweildauer)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
OP	Operation
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
PTP(s)	vorbehandelte(r) Patient(en) (= previously treated patient(s))
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
rFIX	rekombinanter Gerinnungsfaktor IX

rFIXFc	Fusionsprotein aus rekombinatem Gerinnungsfaktor IX und einem IgG-Fc (=Eftrenonacog alfa)
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standardabweichung (= standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala (visual analogue scale)
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.

Eftrenonacog alfa ist ein vollständig rekombinantes Fusionsprotein mit verlängerter Halbwertszeit. Als Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein ist es das erste seiner Klasse. Darüber hinaus ist es global das erste halbwegszeitverlängerte Faktor-IX-Molekül, das eine Zulassung zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B erhalten hat.

Die Europäische Kommission erteilte die „orphan designation“ für Eftrenonacog alfa zur Behandlung der Hämophilie B am 08. Juni 2007 (EU/3/07/453) [1]. Die COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) sprach in ihrem Meeting im März 2016 die Empfehlung aus, Eftrenonacog alfa im Register für Orphan Drugs¹ zu belassen [2]. Mit der Zulassung am 12.05.2016 wurde der Orphan Drug-Status von Eftrenonacog alfa durch die Europäische Kommission bestätigt [3].

Für die Erteilung einer „orphan designation“ gelten folgende Voraussetzungen [4]:

- Es muss sich um ein Arzneimittel zur Behandlung, Prävention oder Diagnose einer Erkrankung handeln, die entweder lebensbedrohlich oder chronisch einschränkend ist.
- Die Prävalenz der Erkrankung in der Europäischen Union (EU) darf nicht höher sein als 5 in 10.000 oder es muss unwahrscheinlich sein, dass durch das Arzneimittel

¹ Community register of orphan medicinal products

ausreichend Umsatz erwirtschaftet werden kann, dass die Investition in die Entwicklung für ein Unternehmen gerechtfertigt ist.

- Es darf keine zufriedenstellende Methode zur Diagnose, Prävention oder Diagnose des Krankheitszustandes bereits zugelassen sein, oder, wenn doch bereits eine Methode zugelassen ist, muss ein signifikanter Nutzen („significant benefit“) durch die zusätzliche Einführung des neuen Arzneimittels bestehen.

Hämophilie B ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von ungefähr 0,2 pro 10.000 [1], die Erkrankung ist unbehandelt akut lebensbedrohend und führt zu chronischen Schäden von Gelenken und Muskeln.

Zum Zeitpunkt der Einführung von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) sind bereits mehrere Faktor-IX-Präparate für das gleiche Anwendungsgebiet zugelassen. Die „orphan designation“ wurde Eftrenonacog alfa aus dem Grunde zuerkannt, dass von der Zulassungsbehörde durch das Arzneimittel ein „significant benefit“ für die Patienten gesehen wird. Diesen signifikanten Nutzen sieht die Zulassungsbehörde darin, dass Eftrenonacog alfa einen beträchtlichen Beitrag zur Patientenversorgung leisten könnte [1]². Diese Erwartung ist darin begründet, dass mit Eftrenonacog alfa eine effektive Therapie zur Verfügung stehen wird, die in der Langzeitprophylaxe mit einer niedrigeren Applikationsfrequenz auskommt. Dies bedeutet, dass Patienten wirksam vor Blutungen geschützt werden können, ohne mehrmals die Woche eine Injektion setzen zu müssen. Da die häufigen Injektionen eine Belastung für die Patienten darstellen und dadurch zu Problemen mit der Therapieadhärenz führen, wird erwartet, durch die Einführung von Eftrenonacog alfa mehr Patienten einen besseren Schutz zu bieten. Daraus resultieren positive Effekte auf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa bei Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)?

Eftrenonacog alfa ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates zugelassen („Orphan Drug“). Daher gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 als belegt [5]. Der medizinische Zusatznutzen wird gemäß § 3 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA als ein Nutzen definiert, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [6]. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie gibt es für ein Orphan Drug nicht, das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf

² “Satisfactory argumentation has been submitted by the sponsor to justify the assumption that the medicinal product recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor IX attached to the Fc domain of human IgG₁ might be of potential significant benefit for the treatment of haemophilia B, because it may provide a major contribution to patient care.” [1]

Basis der Zulassungsstudien zu Eftrenonacog alfa (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND) bestimmt.

Datenquellen

Die medizinische Fragestellung wird auf Basis der besten verfügbaren Evidenz bewertet. Hämophilie B ist eine sehr seltene Erkrankung³. Die Substitution des fehlenden oder mangelnden Gerinnungsfaktors IX ist eine wirksame und sichere Therapie mit mehreren Jahrzehnten Erfahrung in der praktischen Anwendung. Daher sind einarmige, unkontrollierte Studien ausreichend, um eine fundierte Nutzen-Risiko-Abwägung im Rahmen einer Zulassungsentscheidung durchführen zu können. Als Konsequenz ist die für Eftrenonacog alfa zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegende Evidenz nicht für die Ableitung eines „Belegs“ eines Zusatznutzens im Sinne der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geeignet.

Die Identifizierung der herangezogenen Datenquellen erfolgte systematisch in mehreren Schritten:

- Zunächst wurde eine systematische Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) durchgeführt, um systematisch zu verifizieren, dass entsprechende Evidenz nicht vorliegt.
- In einem zweiten Schritt wurde eine systematische Recherche ohne Beschränkung auf einen Studientyp (RCT) durchgeführt, um alle zu Eftrenonacog alfa vorhandene relevante Evidenz wirklich zu identifizieren.

Diese beiden Schritte spiegeln sich in den definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wider (s. unten).

Über die systematische Recherche wurden die Zulassungsstudien von Eftrenonacog alfa identifiziert:

- B-LONG
- Kids B-LONG
- B-YOND

³ Die Prävalenz wird auf ungefähr 0,2 pro 10.000 Patienten geschätzt. In Deutschland leben ca. 600 substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (s. Beschreibung und Größe der Zielpopulation in Modul 3.2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	
E1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hämophilie B • Keine Altersbeschränkung • (Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität < 2 I.E./dl)⁴
Intervention	
E2	<ul style="list-style-type: none"> • Eftrenonacog alfa • Zulassungskonforme Anwendung
Comparator (Vergleichstherapie)	
E3	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung⁵
Outcomes (Endpunkte)	
E4	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben: <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität (z. B. ABR, spontane und traumatische Blutungsepisoden, Zeit von der letzten Injektion bis zur Behandlung der nächsten Blutungsepisode, Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch Patient und Behandler), Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe) – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. erhoben durch Haemo-QoL oder Haem-A-QoL) – Unerwünschte Ereignisse (z. B. Inzidenz von Hemmkörpern, unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten) – Pharmakokinetik
Studientyp und Publikationstyp	
E5	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) • Studiendauer mindestens 6 Monate
E6	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht • Volltextpublikation • Publierte Ergebnisse in Studienregistern⁶ • Publikation auf Englisch oder Deutsch

⁴ Die Zulassung von Eftrenonacog alfa ist nicht auf Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer Restaktivität von < 2 I. E./dl beschränkt. Daher wird eine entsprechende Einschränkung in der Recherchestrategie nicht vorgenommen. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte kann sich jedoch bei Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden, so dass bei Vorliegen von Studien mit Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung ggf. gesonderte Auswertungen gemacht werden müssen.

⁵ Es handelt sich um ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt.

⁶ Ergebnisse von relevanten Studien, die in Studienregistern publiziert sind, werden nur dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn weder Studienberichte noch Volltextpublikationen vorliegen.

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	
A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ausschließlich einer anderen Erkrankung oder gesunde Patienten • (Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität > 2 I.E./dl)⁷ • Keine Patienten (z. B. biochemische Untersuchungen oder Tierstudien)
Intervention	
A2	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche von der unter E2 genannten abweichende Intervention
Comparator (Vergleichstherapie)	
A3	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung⁸
Outcomes (Endpunkte)	
A4	<ul style="list-style-type: none"> • Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
Studientyp und Publikationstyp	
A5	<ul style="list-style-type: none"> • Keine RCT • Studiendauer < 6 Monate
A6	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Volltextpublikation • Reviews, Letters, Editorials, Posterabstracts • Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien (Suche nach Zulassungsstudien (nicht RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	
E1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hämophilie B • Keine Altersbeschränkung • (Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität < 2 I.E./dl)⁹
Intervention	
E2	<ul style="list-style-type: none"> • Eftrenonacog alfa • Zulassungskonforme Anwendung
Comparator (Vergleichstherapie)	

⁷ Die Zulassung von Eftrenonacog alfa ist nicht auf Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer Restaktivität von < 2 I. E./dl beschränkt. Daher wird eine entsprechende Einschränkung in der Recherchestrategie nicht vorgenommen. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte kann sich jedoch bei Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden, so dass bei Vorliegen von Studien mit Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung ggf. gesonderte Auswertungen gemacht werden müssen.

⁸ Es handelt sich um ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt.

⁹ Die Zulassung von Eftrenonacog alfa ist nicht auf Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer Restaktivität von < 2 I. E./dl beschränkt. Daher wird eine entsprechende Einschränkung in der Recherchestrategie nicht vorgenommen. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte kann sich jedoch bei Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden, so dass bei Vorliegen von Studien mit Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung ggf. gesonderte Auswertungen gemacht werden müssen.

Einschlusskriterien	
E3	<ul style="list-style-type: none"> Keine Einschränkung¹⁰
Outcomes (Endpunkte)	
E4	<ul style="list-style-type: none"> Es wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. ABR, spontane und traumatische Blutungsepisoden, Zeit von der letzten Injektion bis zur Behandlung der nächsten Blutungsepisode, Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch Patient und Behandler), Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. erhoben durch Haemo-QoL oder Haem-A-QoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Inzidenz von Hemmkörperen, unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten) Pharmakokinetik
Studientyp und Publikationstyp	
E5	<ul style="list-style-type: none"> Studiendauer mindestens 6 Monate
E6	<ul style="list-style-type: none"> Studienbericht Volltextpublikation Publizierte Ergebnisse in Studienregistern¹¹ Publikation auf Englisch oder Deutsch

¹⁰ Es handelt sich um ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt.

¹¹ Ergebnisse von relevanten Studien, die in Studienregistern publiziert sind, werden nur dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn weder Studienberichte noch Volltextpublikationen vorliegen.

Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien (Suche nach Zulassungsstudien (nicht RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	
A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ausschließlich einer anderen Erkrankung oder gesunde Patienten • (Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität > 2 I.E./dl)¹² • Keine Patienten (z. B. biochemische Untersuchungen oder Tierstudien)
Intervention	
A2	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche von der unter E2 genannten abweichende Intervention
Comparator (Vergleichstherapie)	
A3	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung¹³
Outcomes (Endpunkte)	
A4	<ul style="list-style-type: none"> • Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
Studientyp und Publikationstyp	
A5	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer < 6 Monate • Einzelfallberichte
A6	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Volltextpublikation • Reviews, Letters, Editorials, Posterabstracts • Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

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

Die pivotalen Zulassungsstudien werden anhand des CONSORT-Statements von 2010 für jede Studie getrennt (Items 2b bis 14) beschrieben. In diesem Rahmen erfolgte eine Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz („allocation concealment“), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Datengrundlage bildeten – soweit vorhanden – das Studienprotokoll, der Studienbericht und Publikation(en) der jeweiligen Studie.

Diese systematische Beschreibung der Studiencharakteristika ermöglicht eine Bewertung der Aspekte, die zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben könnten.

¹² Die Zulassung von Eftrenonacog alfa ist nicht auf Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer Restaktivität von < 2 I. E./dl beschränkt. Daher wird eine entsprechende Einschränkung in der Recherchestrategie nicht vorgenommen. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte kann sich jedoch bei Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden, so dass bei Vorliegen von Studien mit Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung ggf. gesonderte Auswertungen gemacht werden müssen.

¹³ Es handelt sich um ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt.

Bewertung auf Studienebene

Zuerst wurde die methodische Qualität der berücksichtigten Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht.

In die Beurteilung sind Aspekte der Auswertung und Berichterstattung, sowie das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Aufgrund des Studiendesigns (keine RCTs, kein Vergleich verschiedener Interventionen) wurde nicht auf die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung oder die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler eingegangen („nicht zutreffend“). Die Aussagekraft der Nachweise wurde insgesamt, da es sich um Ergebnisse nicht randomisierter Studien handelt, als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Bewertung auf Endpunktebene

Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden Aspekte u. a zur Analyse der Daten, Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Ergebnisdarstellung

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Einzelstudien sind für jede Studie einzeln dargestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend sind Ergebnisse von Subgruppenanalysen patientenrelevanter Endpunkte dargestellt (sofern *a priori* definiert).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien B-LONG und Kids B-LONG bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden (erwachsene und jugendliche Patienten im Vergleich zu pädiatrischen Patienten). Bei der Studie B-YOND handelt es sich um eine Extensionsstudie, in die Studienteilnehmer aus den Studien B-LONG und Kids B-LONG eingegangen sind, die Aufteilung in die verschiedenen Alterskohorten wurde nicht aufgelöst.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Hämophilie B ist eine schwerwiegende Erkrankung, die X-chromosomal vererbt wird und nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht heilbar ist.

Der medizinische Zusatznutzen besteht in einem wertvollen Beitrag zu einer besseren Patientenversorgung. Eine bessere Patientenversorgung ist dringend notwendig (therapeutischer Bedarf): Patienten mit schwerer Hämophilie B können derzeit nur durch eine effektive Prophylaxe wirksam vor Blutungen und deren gravierenden Konsequenzen geschützt werden. Eine unzureichende Versorgung (s. Abschnitt 4.3.2.3.4) kann sich zum einen aus einer ungenügenden Umsetzung der Therapie (z. B. durch mangelnde

Therapieadhärenz) und zum anderen aus einer unzureichenden Wirksamkeit der Therapie ergeben. In beiden Bereichen hat die Behandlung mit Eftrenonacog alfa Vorteile gegenüber konventionellen¹⁴ Faktor-IX-Präparaten:

- Längere Dosierungsintervalle erleichtern die praktische Umsetzung der Therapieregimes (geringere Anzahl belastender intravenöser Applikationen)
- Das Risiko, dass sehr niedrige Faktor-IX-Talspiegel unterschritten werden, wird erheblich reduziert und erlaubt folglich eine bessere Protektion der Patienten (auch bei Abweichungen vom Therapieregime – ein höheres Maß an Flexibilität wird erreicht)

Für den Beleg eines **medizinisch relevanten Zusatznutzens** gegenüber einer zu benennenden zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Eftrenonacog alfa keine Nachweise vorgelegt werden (Orphan Drug). Die Anforderungen beschränken sich auf eine Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Der **medizinische Nutzen** von Eftrenonacog alfa ist gut belegt, gleiches gilt für den Zusatznutzen der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung.

Das therapeutische Ziel, das mit der Entwicklung von Eftrenonacog alfa verfolgt wurde, war, mehr Patienten einer effektiven Prophylaxe zugänglich zu machen, welches durch die verlängerte Halbwertszeit und den daraus resultierenden erweiterten Applikationsintervallen ermöglicht wird. Eine optimierte Prophylaxe und/oder eine breitere Anwendung von Prophylaxe birgt das Potenzial verringerter oder verhinderteter Blutungsereignisse, welches die schwerwiegendste Leitsymptomatik der Hämophilie B darstellt. Dies führt in der Folge zu einer Verminderung der mit den Blutungsereignissen einhergehenden Folgeerscheinungen (v. a. einer Hämophiliearthropathie, s. Modul 3.2), zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Abnahme von Folgekomplikationen. Dieser Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa lässt sich zwar nicht durch Ergebnisse der Evidenzstufe I belegen (s. Abschnitte 4.4.1 und 4.5.2), jedoch ist der beschriebene langfristig erwartete Effekt eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ und damit nach AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen [7].

Pharmakokinetisches Profil

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa stellen eine wesentliche Grundlage für den Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa dar. Es sind die wichtigsten Surrogatparameter für die Wirksamkeit eines Faktor-IX-Präparates [8]. Die Pharmakokinetik bildet darüber hinaus die Grundlage für die individuelle Therapie der Patienten und gibt einen Eindruck über die grundsätzlichen Eigenschaften des Moleküls.

¹⁴ Unter „konventionellen“ Präparaten werden an dieser Stelle Faktor-IX-Präparate verstanden, die gegenüber dem nativen Faktor IX keine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit aufweisen.

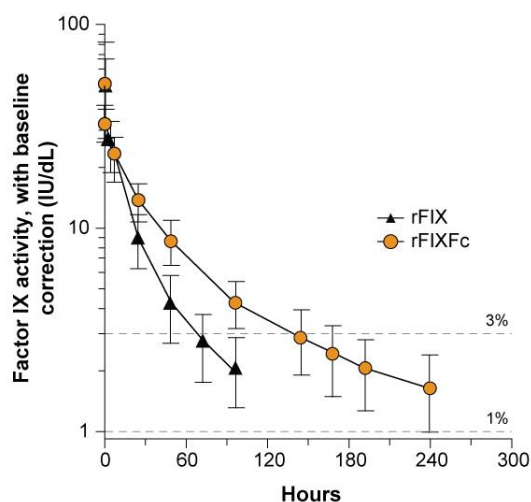


Abbildung 1: Gemessene Faktor-IX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)

Tabelle 4-5: Ergebnisse zu ausgewählten PK-Parametern

Parameter	Ergebnis Ratio der geometrischen Mittel Vergleich mit BeneFIX®	Kommentar
Studie B-LONG		
Eliminationshalbwertszeit [h]	4,83 ¹⁵	Das pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa entspricht dem, was aufgrund der molekularen Struktur (Fc-Fusionsprotein) erwartet wurde.
AUC pro Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg]	1,99 [1,82; 2,17] p < 0,001	Im Vergleich zu BeneFIX® ist die Eliminationshalbwertszeit signifikant verlängert und die AUC signifikant erhöht. Diese Beobachtung korreliert mit einer niedrigeren Clearance.
Clearance [ml/h/kg]	0,50 [0,46; 0,55] p < 0,001	
V _{ss} [ml/kg]	1,21 [1,06; 1,38] p = 0,008	Die signifikante Verlängerung der Zeit bis zu einem Plasmaspiegel der Faktor-IX-Aktivität von 3 % über Baseline zeigt die Relevanz der verbesserten Eigenschaften für die therapeutische Praxis, da ein längerer/besserer Schutz der Patienten ableitbar ist.
Zeit bis zu einem Wert von 3 % über Baseline [Tage]	2,04 [1,87; 2,21] p < 0,001	

Eftrenonacog alfa ist ein vollständig rekombinantes Molekül und als Fusionsprotein mit dem Fc¹⁶-Fragment des humanen Immunglobulins IgG₁ das erste seiner Klasse. Eftrenonacog alfa wurde als Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein speziell dafür entwickelt, um den Hämophilie-B-

¹⁵ Das Studienbericht berichtete Ergebnis beträgt 2,43 [1,18; 3,68] mit einem p-Wert < 0,001. Dieses Ergebnis wurde mit wurde auf Basis einer unkonventionell langen Probenahme für BeneFIX® über 96 Stunden erhalten. Standardmäßig erfolgt die Probenahme für die Halbwertszeitbestimmung von BeneFIX® über 48 Stunden. Auf dieser Basis werden für BeneFIX® eine Halbwertszeit von 17 Stunden (statt 33,8 Stunden) und eine Ratio von 4,83 erhalten.

¹⁶ Fc = Fc-Domäne eines humanen IgG (kristallisierbares Fragment)

Patienten ein Präparat mit verlängerter Halbwertszeit zur Verfügung zu stellen. Global ist es das erste halbwertszeitverlängerte Faktor-IX-Molekül, das eine Zulassung zur Therapie der Hämophilie B erhalten hat. Die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G₁ bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor und nutzt dadurch einen natürlichen Mechanismus¹⁷, um den lysosomalen Abbau zu verzögern und eine längere Plasmahalbwertszeit als die des endogenen Faktors IX zu erreichen.

Die PK-Ergebnisse der pivotalen Studien mit Eftrenonacog alfa bestätigen das theoretische Konzept der Halbwertszeitverlängerung auch in der klinischen Praxis. Auf Basis des gemessenen PK-Profiles konnte die Wirksamkeit des Moleküls in Studien gezeigt werden, in denen Eftrenonacog alfa mit längeren Dosierungsintervallen eingesetzt wurde als dies für konventionelle Faktor-IX-Präparate üblich ist¹⁸.

Zusätzlich zu dem Schutz vor einem schnellen Abbau wird für Eftrenonacog alfa ein hohes Verteilungsvolumen beobachtet, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass es sich um ein monomeres Fc-Fusionsprotein mit guter Transportfähigkeit handelt. Dadurch wird die extravasale Verfügbarkeit von Eftrenonacog alfa erhöht, dies wiederum erhöht das Potenzial des Wirkstoffes, direkt in der Synovia der Gelenke seine protektive Wirkung zu entfalten.

Die Fusion mit dem Fc-Fragment des IgG₁-Moleküls ist ein bewährtes Konzept zur Halbwertszeitverlängerung von Wirkstoffen, es liegen bereits Erfahrungen aus anderen Anwendungsgebieten vor (z. B. rheumatoide Arthritis und Psoriasis). Toxische Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt. Darüber hinaus ist das Fc-Fusionsprotein vollständig abbaubar und es kommt nicht zu einer Akkumulation im Organismus. Als neuer Wirkstoff musste für Eftrenonacog alfa dennoch belegt werden, dass trotz der Fusion mit einem Fc-Fragment, auf der einen Seite die Faktor-IX-Wirksamkeit dem entspricht, was für eine Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird und auf der anderen Seite keine neuen Sicherheitsbedenken auftreten. Dies wurde in klinischen Studien gezeigt, wesentliche Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst.

¹⁷ Physiologisch dient der Mechanismus dazu, die Immunglobuline vor einem raschen Abbau zu schützen. Über den Fc-Rezeptor, der lebenslang von verschiedenen Zelltypen exprimiert wird, werden die Immunglobuline durch Endozytose (präziser wäre hier der Begriff „Pinozytose“) in die Zelle aufgenommen und wieder herausgeschleust ohne durch Lysosomen abgebaut zu werden. Dieser natürliche Mechanismus schützt auch das zu bewertende Arzneimittel – Eftrenonacog alfa – vor einem schnellen Abbau: Auch Eftrenonacog alfa wird über diesen Mechanismus nach der Endozytose wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt und die Halbwertszeit und damit auch die Wirksamkeitsdauer verlängert.

¹⁸ Unter konventionellen Produkten werden hier Produkte verstanden, die gegenüber dem natürlichen Faktor IX keine wesentliche Verlängerung der Halbwertszeit und der resultierenden Wirkdauer zeigen konnten. Diese konventionellen Präparate werden gemäß Fachinformationen alle 3 – 4 Tage also im Schnitt 2x pro Woche appliziert [7, 8, 71, 73-78]. In den Studien B-LONG und Kids B-LONG wurde die Therapie im Vergleich dazu mit Dosierungsintervallen von 1x pro Woche bis alle 10 Tage begonnen (abhängig von der Dosierung).

Überzeugendes Nutzen-Risiko-Profil*Behandlung akuter Ereignisse (bei Bedarf)*

Tabelle 4-6: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten

Parameter	Prozentualer Anteil der Patienten/Blutungs-episoden	Kommentar
Studie B-LONG		
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode als „exzellent“ oder „gut“	74,6 % – 87,1 % ^a (Bezogen auf die Blutungsepisoden)	Das Ansprechen auf die akute Behandlung war unabhängig vom Therapieregime zufriedenstellend in einem Bereich, der für eine Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird.
Anteil der Blutungsepisoden, die mit einer Injektion behandelt werden konnten	90,0 %	
Anteil der Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen ausreichend behandelt werden konnten	97,3 %	
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe als „exzellent“ oder „gut“	100 %	
Studie Kids B-LONG		
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode als „exzellent“ oder „gut“	84,6 % – 92,9 % ^b (Bezogen auf die Blutungsepisoden)	Das Ansprechen auf die akute Behandlung war unabhängig vom Alter der Patienten zufriedenstellend in einem Bereich, der für eine Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird.
Anteil der Blutungsepisoden, die mit einer Injektion behandelt werden konnten	75,0 %	
Anteil der Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen ausreichend behandelt werden konnten	91,7 %	
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe als „exzellent“ oder „gut“	100 % ^d	
Studie B-YOND		
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode als „exzellent“ oder „gut“	47,1 % – 100,0 % ^c (Bezogen auf die Injektionen)	Das Ansprechen auf die akute Behandlung war unabhängig vom Alter der Patienten zufriedenstellend in einem Bereich, der für eine Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird.
Anteil der Blutungsepisoden, die mit einer Injektion behandelt werden konnten	80,0 % – 87,3 % ^c	
Anteil der Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen	95 % – 97,2 %	

ausreichend behandelt werden konnten
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe als „exzellent“ oder „gut“

^aSpanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der drei verschiedenen Behandlungsgruppen

^bSpanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der zwei verschiedenen Alterskohorten

^cDie Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der verschiedenen Alters- und Behandlungsgruppen

^dBewertet wurden drei kleinere Eingriffe, größere Eingriffe wurden in der Studie Kids B-LONG nicht vorgenommen

Die Zulassungsstudien zu Eftrenonacog alfa wurden entsprechend den Vorgaben der EMA durchgeführt, die in der Leitlinie „Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ [8] detailliert beschrieben sind. Mit den Studien (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND) konnte die Wirksamkeit der Substitutionstherapie mit Eftrenonacog alfa gezeigt werden. Die Zulassungsentscheidung beruht unter anderem auch auf der Einschätzung, dass eine mit anderen Faktor-IX-Präparaten vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit vorliegt. Das Studienprogramm zu Eftrenonacog alfa hat mit B-LONG und Kids B-LONG Patienten verschiedener Altersgruppen untersucht. Sowohl die Behandlung akut auftretender Blutungsepisoden als auch die chirurgische Prophylaxe wurde von Patienten und Behandlern als ausgesprochen effektiv beurteilt. Mit der Extensionsstudie B-YOND wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit auch über einen längeren Zeitraum bestehen bleibt.

Die Einschätzung der Zulassungsbehörde beinhaltet implizit einen Vergleich mit anderen Präparaten, da bekannt ist, in welchem Rahmen Ansprechraten für eine Therapie von Blutungsepisoden mit Faktor-IX-Präparaten zu erwarten sind und dieses Wissen auch in die Bewertung mit eingeflossen ist. Ein „Beleg“ für einen äquivalenten Nutzen nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung lässt sich insofern nicht fordern, als dass keine Daten aus einer Nichtunterlegenheitsstudie im direkten Vergleich mit einem aktiven Komparator vorliegen.

Wirksamkeit der Prophylaxe

Unabhängig von der Altersgruppe und dem eingesetzten Therapieregime waren die annualisierten Blutungsraten bei allen Patienten unter Prophylaxe niedrig (s. folgende Tabelle 4-183). Ein formaler statistischer Vergleich der Prophylaxe-Therapieregime mit Bedarfsbehandlung in der Studie B-LONG zeigt die signifikante Überlegenheit. Die Ergebnisse der Studie B-YOND demonstrieren, dass der beobachtete Effekt auch über eine längere Behandlungsdauer Bestand hat.

Tabelle 4-7: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten (Prophylaxe)

Patientengruppe	ABR unter Behandlung [Median (IQR)]	Vergleich Prophylaxe versus Bedarfs- behandlung [Rate Ratio, 95%-KI, p- Wert]	Kommentar
Studie B-LONG			
Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe (mittlerer wöchentlicher Verbrauch in den letzten 3 Monaten der Studie: 43,10 I.E./kg)	2,95 (1,01 – 4,35)	Rate Ratio: 0,17 [0,11; 0,24] p < 0,001 Entspricht einer Reduktion der ABR um 83 %	Beide Prophylaxe-Therapieregime, die wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe und die individualisierte Prophylaxe (Intervall) zeigten einen signifikanten Vorteil gegenüber der reinen Bedarfsbehandlung.
Individualisierte Prophylaxe (Intervall) (medianes Dosierungsintervall in den letzten 3 Monaten der Studie: 14,00 Tage [11,29; 14,00] I.E./kg)	1,38 (0,00 – 3,43)	Rate Ratio: 0,13 [0,08; 0,20] p < 0,001 Entspricht einer Reduktion der ABR um 87 %	
Bedarfsbehandlung	17,69 (10,8 – 23,2)	-	
Studie Kids B-LONG			
< 6 Jahre	1,09 (0,00 – 2,90)	-	Unabhängig von der Altersgruppe war bei allen pädiatrischen Patienten die Blutungsrate unter prophylaktischer Behandlung sehr niedrig.
6 – < 12 Jahre	2,13 (0,00 – 4,17)	-	
Studie B-YOND			
Patienten aus B- LONG (medianes Dosierungsintervall der Patienten mit individualisierter Prophylaxe (Intervall): 13,7 Tage (IQR: 10,1; 14,0))	2,28 – 2,42 ^a	-	Unabhängig von der Altersgruppe und dem Therapieregime waren die Blutungsraten unter prophylaktischer Behandlung auch in der Extension gleichbleibend niedrig.
Patienten aus Kids B- LONG	0,00 – 3,13 ^a	-	

^aDie Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der verschiedenen Alters- und Behandlungsgruppen

Bei dem Vergleich der Prophylaxe mit der Bedarfsbehandlung handelt es sich nicht um den Vergleich zweier verschiedener aktiver Komparatoren.

Unabhängig von einem Vergleich zweier Interventionen liefern die Daten Informationen über den medizinischen Nutzen/Zusatznutzen der unterschiedlichen Therapieregimes (Prophylaxe versus Bedarfsbehandlung): Legt man zu einer besseren Einschätzung des Ausmaßes des beobachteten Effekts die Kriterien des IQWiG zur Ableitung eines Zusatznutzens (auf Basis der relativen Risiken) zugrunde und überträgt die angegebenen Schwellenwerte auf die ermittelte Rate Ratios von 0,17 bzw. 0,13, so zeigt sich, dass die Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung einen erheblichen Zusatznutzen hat (s. folgende Tabelle 4-184).

Bei Blutungsereignissen handelt es sich um schwerwiegende (bzw. schwere) klinische Symptome, die ebenfalls schwerwiegende Folgekomplikationen haben können. Die Anzahl an eingetretenen Ereignissen ist bei den Patienten mit Bedarfsbehandlung für eine valide Abschätzung hoch genug¹⁹, die obere Grenze des Konfidenzintervalls liegt unter 0,3.

Tabelle 4-8: Kriterien des IQWiG zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens [9]

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt-mortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	Erheblich	0,85	0,75 und Risiko $\geq 5\%$ ^b	nicht besetzt
	Beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	Gering	1,00	1,00	0,90

a: Voraussetzung ist wie für alle patientenberichtete Endpunkte die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums.
b: Risiko muss für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.

Verschiedene zusätzliche Auswertungen nach unterschiedlicher Krankheitsschwere (ABR vor der Studie), dem vorangegangenen Therapieregime, der Anzahl an „Zielgelenken“ und dem Alter bestätigen konsistent den Vorteil der Langzeitprophylaxe mit Eftrenonacog alfa (s. Abschnitte 4.3.2.3.3.1.2 und 4.3.2.3.3.16).

Sicherheitsprofil

Eftrenonacog alfa ist ein sicherer und verträglicher Wirkstoff. Nur sehr vereinzelt wurden unerwünschte Ereignisse berichtet, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte. Das Muster an unerwünschten Ereignissen entsprach dem, was man für eine entsprechende Hämophilie B-Population erwarten konnte. Weder aus

¹⁹ Zur Orientierung: In Gruppe 3 der B-LONG-Studie (Bedarfsbehandlung) erfuhren 25,9 % der Patienten mehr als 5 Blutungen pro Jahr.

den Daten der Studie B-LONG noch aus den Daten der Studie Kids B-LONG konnten Ereignisse identifiziert werden, die auf einen höheren Schaden von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu anderen, bisher verfügbaren Interventionen, schließen lassen.

Tabelle 4-9: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen			
	B-LONG (alle Patientengruppen) N = 123	Kids B-LONG (beide Alterskohorten) N = 30	B-YOND (alle Patientengruppen) N = 116
Unerwünschte Ereignisse	94 (76,4 %)	26 (86,7 %)	88 (75,9 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	10 (8,1 %)	1 (3,3 %)	4 (3,4 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	16 (13,0 %)	4 (13,3 %)	23 (19,8 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	1 (0,8 %)	0	1 (0,9 %)
Todesfälle	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	2 (1,6 %)	0	0

Die gute Sicherheit und Verträglichkeit wurde für die verschiedenen Altersgruppen gezeigt und in der Studie B-YOND auch bei längerer Beobachtung der Patienten bestätigt.

Der primäre Endpunkt der Studie Kids B-LONG war die Bildung von Hemmkörpern, da dies ein wesentliches Sicherheitsrisiko bei der Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten darstellt, in der Studie B-LONG war dies der primäre Sicherheitsendpunkt. In keiner der drei Studien ist die Bildung von Hemmkörpern gegen den Gerinnungsfaktor IX berichtet worden. Die Bildung von Hemmkörpern ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die im schlimmsten Fall zum vollständigen Wirkverlust der Präparate führen kann. Die Tatsache, dass keine Hemmkörper nachgewiesen werden konnten, ist ein Hinweis auf eine niedrige Immunogenität von Eftrenonacog alfa, d. h. die Fusion von Nonacog alfa mit dem Fc-IgG₁-Fragment hat das immunogene Potenzial nicht erhöht. Im Gegenteil könnte durch die geringere Exposition des Moleküls gegenüber dem Immunsystem das immunogene Potenzial sogar erniedrigt sein. Eftrenonacog alfa wird darüber hinaus in einer humanen Zelllinie hergestellt und ist somit frei von nicht-humanen Glykanstrukturen. Diese Strukturen kommen in rekombinanten Gerinnungsfaktor-Präparaten vor, die in Tierzelllinien produziert werden. Nicht-humane Glykanstrukturen werden mit vermehrter Immunogenität in Verbindung gebracht.

Anaphylaktische oder andere schwere allergische Reaktionen wurden ebenfalls nicht beobachtet, obwohl mit insgesamt 153 Patienten ein für die Hämophilie B sehr großes Patientenkollektiv untersucht wurde, das weit über das hinaus geht, was durch die Zulassungsbehörden gefordert wird.

Ein weiteres, in der Vergangenheit mit der Gerinnungsfaktor-Substitutionstherapie assoziiertes Risiko, ist die Übertragung von Pathogenen bei der Injektion. Eftrenonacog alfa ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor, humanes Plasma kommt bei der Herstellung nicht zum Einsatz. Es handelt sich um ein modernes Gerinnungsfaktorpräparat: Es sind nicht nur adäquate Reinigungsschritte im Herstellungsverfahren von Eftrenonacog alfa implementiert. Es werden auch im gesamten Aufreinigungsprozess keine tierischen oder humanen Fremdproteine verwendet, die die Reinheit des finalen Produktes beeinflussen könnten. Dennoch wurde im Rahmen der klinischen Studien eine Beurteilung vorgenommen, ob Infektionskrankheiten auftraten, bei denen ein Zusammenhang mit der Substitutionstherapie bestehen könnte: Entsprechende Ereignisse wurden nicht beobachtet. Im Vergleich zu den nicht adäquat aufgereinigten Gerinnungsfaktorpräparaten, die früher²⁰ zum Einsatz kamen, hat Eftrenonacog alfa daher einen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auswertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen aus der Studie B-LONG für den Haem-A-QoL vor. In dieser Auswertung zeigte sich bei den Patienten unter prophylaktischer Behandlung im Verlauf der Studie im Mittel eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ungefähr die Hälfte der Patienten in den beiden betrachteten Studienarmen 1 und 2 hatten auch vor der Studie eine prophylaktische Behandlung, die andere Hälfte der Studienteilnehmer wurde vorab nur bei Bedarf behandelt. Die Verbesserung war bei letzterer Patientengruppe besonders ausgeprägt und klinisch relevant. So unterstützt dieses Ergebnis die Bewertung der Wirksamkeitsparameter, wo ein erheblicher Zusatznutzen für die prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa gezeigt werden konnte.

Aus der Studie Kids B-LONG liegen Daten, die mit dem CHO-KLAT erhoben worden sind, und Daten, die mit dem EQ-5D-Y erhoben worden sind, zur Bewertung vor. Eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte im Verlauf der Studie mit keinem der beiden Messinstrumente beobachtet werden. Dies entspricht den generellen Erwartungen: Zum einen handelt es sich um pädiatrische Patienten, die in ihrer Gesundheit noch nicht so stark durch ihre Erkrankung beeinträchtigt sind, zum anderen wurden alle eingeschlossenen Patienten sowohl in der Studie als auch vor Eintritt in die Studie prophylaktisch mit Faktor IX behandelt. Langfristig werden die positiven Effekte von Eftrenonacog alfa gerade für diese Patienten erwartet, da diesen Patienten schon in einem frühen Stadium der Erkrankung die verbesserte Prophylaxe-Therapie zur Verfügung

²⁰ Mit „früher“ ist näherungsweise der Zeitraum vor 1985 gemeint.

steht und schwerwiegende Langzeitschäden möglicherweise vollständig verhindert werden können.

Nutzen der Gerinnungsfaktorpräparate allgemein (dramatischer Effekt)

Die Behandlung von akuten Blutungsepisoden und die Wirksamkeit im perioperativen Management lassen sich in einem Vergleich gegenüber Placebo nicht darstellen, da dies ethisch nicht vertretbar ist (s. auch Abschnitt 4.5.2). Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorpräparaten hat bei Patienten mit Hämophilie B einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber dem Verzicht auf eine Behandlung. Ein „dramatischer Effekt“ ist vom IQWiG wie folgt beschrieben: „Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nutzenbeleg sein können.“ [9]

Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist es gut dokumentiert, dass die Lebenserwartung von unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie im Median unter 20 Jahren liegt (s. Modul 3.2). Heute, durch die Möglichkeit der Substitutionstherapie, erreichen die Patienten nahezu ein normales Lebensalter.

Der frühe Tod der Patienten vor Einführung der Gerinnungsfaktorpräparate ist darin begründet, dass ohne die Möglichkeit der Substitution Patienten mit schwerer Hämophilie B, die einen schweren Unfall oder eine lebensbedrohliche spontane Blutung erleiden, unkontrolliert bluten und als Folge versterben. Ebenso sind größere chirurgische Eingriffe ohne Substitutionstherapie nicht möglich, bzw. sie würden dann häufig tödlich verlaufen. Die Wirksamkeit von Gerinnungsfaktoren (wie auch Eftrenonacog alfa) in der anlassbezogenen Behandlung im Rahmen von chirurgischen Interventionen ist so gut, dass der intraoperative Blutverlust in der Regel dem entspricht, was für Nicht-Hämophilie-Patienten erwartet worden wäre (s. auch Ergebnisse aus B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND in Abschnitt 4.3.2.3.3).

Der beschriebene dramatische Effekt wird durch alle Faktor-IX-Gerinnungsfaktorpräparate erreicht. Durch jahrzehntelange Erfahrung in der Therapie mit entsprechenden Präparaten ist bekannt, wie sich ein gutes Ansprechen auf die Therapie in der Klinik zeigt, was – wie bereits ausgeführt – entsprechend in der Auswahl und der Operationalisierung der klinischen Endpunkte umgesetzt ist. Eftrenonacog alfa entspricht den Anforderungen, es handelt sich um ein gut wirksames Faktor-IX-Präparat.

Der erhebliche Zusatznutzen der Substitutionstherapie macht deutlich, wie wichtig es ist, dass den Patienten mit schwerer Hämophilie B jederzeit ausreichend Gerinnungsfaktor-IX-Präparate zur Verfügung stehen und Versorgungsengpässe vermieden werden. Daher ist eine Unabhängigkeit von Spenderplasma nicht nur in Bezug auf die Pathogensicherheit, sondern

auch in Bezug auf die Versorgungssicherheit wichtig. Ein Zusatznutzen nach AMNOG²¹-Kriterien lässt sich für Eftrenonacog alfa aus diesen Überlegungen jedoch nicht ableiten, da es sich bei der Versorgungssicherheit nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne der frühen Nutzenbewertung handelt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eftrenonacog alfa hat einen überzeugenden medizinischen Nutzen basierend auf der guten Wirksamkeit, die mit anderen bereits zugelassenen Faktor-IX-Präparaten vergleichbar ist. Die gute Wirksamkeit zeigt sich sowohl in der Behandlung akuter Blutungsepisoden als auch der Langzeitprophylaxe und im perioperativen Management.

Es handelt sich um ein sehr sicheres Präparat, das allen modernen Anforderungen an Gerinnungsfaktorpräparate gerecht wird, dies betrifft sowohl das in klinischen Studien beobachtete Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als auch die im Herstellungsprozess implementierten Aufreinigungsschritte. Die Bildung von Hemmkörpern wurde in den Zulassungsstudien nicht beobachtet.

Die Studiendaten belegen darüber hinaus, dass die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Bedarfsbehandlung hat.

²¹ AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, gesetzliche Grundlage für die frühe Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffs

A	FIX	⇒	Placebo	▷	Erheblicher Zusatznutzen (dramatischer Effekt) Morbidität, Mortalität	Alle FIX- Präparate
B	Moderne Präparate	⇒	Alte Präparate	▷	Zusatznutzen Sicherheit, Mortalität	Alle modernen FIX- Präparate
C	Prophylaxe	⇒	Bedarfs- behandlung	▷	Erheblicher Zusatznutzen (Studiendaten) Morbidität	Jede effektive Prophylaxe
D	Längere Halbwerts- zeit	⇒	Kurze Halbwerts- zeit	▷	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Studiendaten) Morbidität, Lebensqualität	Eftrenonacog alfa
Nutzen/Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa <ul style="list-style-type: none"> • Erheblicher Nutzen (Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo) – s. Feld A • Zusatznutzen gegenüber alten Präparaten (inklusive Versorgungssicherheit) – s. Feld B • Effektiv in der Prophylaxe – s. Feld C • Im Unterschied zum Studienkomparator Nonacog alfa verbessertes PK-Profil mit verlängerter Wirkung -> bessere Therapieadhärenz -> bessere Prophylaxe -> medizinischer Zusatznutzen (Morbidität, Lebensqualität) – s. Feld D 						

Abbildung 2: Übersicht des medizinischen Nutzens/Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa

Sowohl Eftrenonacog alfa als auch andere Faktor-IX-Präparate haben einen unbestrittenen medizinischen Nutzen (dramatischer Effekt gegenüber „Placebo“) und Zusatznutzen gegenüber historischen Faktor-IX-Präparaten (Pathogensicherheit). Das zu bewertende Arzneimittel ist ein rekombinantes Molekül²², so dass durch die Einführung von ALPROLIX[®] zusätzlich ein wichtiger Beitrag zur Versorgungssicherheit geleistet wird.

Die Prophylaxe-Behandlung mit Eftrenonacog alfa hat einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber einer Bedarfsbehandlung. Eine wirksame Prophylaxe kann auch mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen erreicht werden, viele Patienten sind in der therapeutischen Realität jedoch nicht ausreichend versorgt. Ein wesentlicher Grund für diese Beobachtung ist die Belastung der Patienten durch häufige Injektionen. Daher kann durch ein effektives Prophylaxe-Therapie regime, das mit selteneren Injektionen erreicht werden kann, die Therapie wesentlich verbessert werden. Grundlage dafür ist eine längere Wirksamkeit, diese wird im Fall von Eftrenonacog alfa durch ein verbessertes pharmakokinetisches Profil erreicht. Dieses bessere PK-Profil wurde im direkten Vergleich mit BeneFIX[®] (Nonacog alfa) in den Studien B-LONG und Kids B-LONG gezeigt.

Auf Basis der beobachteten verlängerten Halbwertszeit wurde die Studie B-LONG mit zwei unterschiedlichen Prophylaxe-Therapie regimes durchgeführt: In einer Gruppe erhielten die

²² Dies gilt gleichermaßen für die bereits auf dem Markt verfügbaren Wirkstoffe Nonacog alfa (BeneFIX[®]) und Nonacog gamma (RIXUBIS[®])

Patienten zum Start einmal wöchentlich 50 I.E./kg Eftrenonacog alfa, die Dosierung konnte während der Studiendauer angepasst werden, so dass die Talspiegel zwischen 1 – 3 % lagen (bei Bedarf konnten auch höhere Talspiegel vorgegeben werden). In der zweiten Gruppe konnte das Intervall bei höherer Dosierung²³ individuell angepasst werden, das Startintervall betrug 10 Tage. Beide Therapieregimes zeigten den erheblichen Zusatznutzen der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung (s. Abschnitt 4.4.2.4.2.2). In den klinischen Studien wurde belegt, dass der auf Basis der pharmakokinetischen Eigenschaften angenommene Zusatznutzen auch praktisch umsetzbar ist: Für die Patientengruppe in Therapiegruppe 1 (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe) wurde gezeigt, dass der mediane wöchentliche Faktor-IX-Verbrauch in der Studie mit 38,6 I. E./kg signifikant niedriger war als bei den vorherigen Therapieregimes der Patienten, wo der entsprechende Verbrauch im Median bei 80 I.E./kg lag. In der Gruppe der individualisierten Prophylaxe lag das mediane Dosierungsintervall der Patienten bei 12,53 Tagen²⁴, die Fachinformationen der konventionellen²⁵ Faktor-IX-Präparate schreiben Injektionsintervalle von 3 – 4 Tagen vor (s. z. B. [10, 11]).

Die Studien, die mit Eftrenonacog alfa durchgeführt worden sind, sind in guter Übereinstimmung mit der Versorgungsrealität in Deutschland durchgeführt. Der Bedarf an einer besseren Patientenversorgung mit umsetzbarer Prophylaxe besteht auch in Deutschland, wie eine aktuelle Auswertung der DHG gezeigt hat. Damit sind die dargestellten Ergebnisse und der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa für den deutschen Versorgungskontext direkt relevant.

Unter Zusammenführung aller betrachteten Aspekte hat Eftrenonacog alfa insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber konventionellen Faktor-IX-Produkten, der aufgrund der Evidenzlage (keine direkt vergleichenden Studien, kein indirekter Vergleich) jedoch **nicht quantifizierbar** ist.

²³ 100 I.E./kg Körpergewicht

²⁴ Empfehlung in der Fachinformation: Gabe von 100 I.E./kg alle 10 Tage; in den letzten 3 Monaten der Studie B-LONG wurden Dosierungsintervalle von bis zu 14 Tagen erreicht. In der Extensionsstudie B-YOND zeigte sich, dass die Verlängerung des Dosierungsintervalls auch langfristig Bestand hatte, in der Patientengruppe mit individualisierter Prophylaxe (Intervall) betrug das mediane Dosierungsintervall (Interimsanalyse) 13,7 Tage.

²⁵ Unter “konventionellen Präparaten” werden an dieser Stelle Präparate verstanden, deren Halbwertszeit gegenüber dem natürlichen Faktor IX nicht wesentlich verlängert ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Eftrenonacog alfa hat am 08. Juni 2007 (EU/3/07/453) durch die Europäische Kommission eine „orphan designation“ erhalten. Nach § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 gilt für „Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, [...] der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt“ [5]. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist zu bestimmen.

Dementsprechend lautet die medizinische Fragestellung, die im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers beantwortet werden soll:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B?

Hämophilie B ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Krankheit, an der die betroffenen Patienten von Geburt an leiden. Dementsprechend wird für die Nutzenbewertung keine Altersbeschränkung vorgenommen. Es handelt sich in der Regel um männliche Patienten (bedingt durch den X-chromosomal rezessiven Erbgang).

Bei der Hämophilie B handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Die Therapie erfolgt durch Substitution des fehlenden oder mangelnden Gerinnungsfaktors IX mit Eftrenonacog alfa (Substitutionstherapie). Der rekombinant hergestellte Gerinnungsfaktor IX wirkt dabei in Bezug auf die Thrombingeneration analog zu dem nativen Gerinnungsfaktor.

Die Bewertung erfolgt auf der Basis patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen, eine detaillierte Darstellung der Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Die Wirksamkeit und Sicherheit kann nach Vorgaben der Zulassungsbehörde (EMA) in einarmigen Studien gezeigt werden [8] (s. auch Ausführungen in den Abschnitten 4.2.2.5 und 4.5.2). Daher werden zwar vorrangig in einem ersten Schritt nach RCT gesucht, es wird jedoch nicht erwartet, dass im vorliegenden Fall relevante Treffer erhalten werden können.

In einem zweiten Schritt wird eine weitere Recherche ohne Einschränkung auf RCT vorgenommen und es wird der Zusatznutzen anhand von „adäquaten“ Studien bewertet. „Adäquat“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Anforderungen der EMA an Studien zur Zulassung von Faktor-IX-Produkten zur Behandlung der Hämophilie B erfüllt werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. 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.

Die unter 4.2.1 definierte Fragestellung berücksichtigt nach „PICOS“ Patientenpopulation („Population“), Intervention („Intervention), Vergleichstherapie („Comparator“), Endpunkte („Outcomes“) und Studientypen („Study types“). Diese Aspekte begründen die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens- und medizinischen Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa herangezogen werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien dienen als Basis für passende Recherchestrategien; gefundene Studien werden anhand dieser Kriterien selektiert.

4.2.2.1 Patientenpopulation

Die Patientenpopulation, die in relevanten Studien untersucht wird, muss der Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes entsprechen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) lautet:

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

ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“ [12]

Dementsprechend ist Eftrenonacog alfa bei allen Patienten zugelassen, die an Hämophilie B leiden. In der Praxis bedeutet dies, dass bei allen Patienten bei Auftreten von akuten Blutungsepisoden und bei chirurgischen Eingriffen eine Faktor-IX-Substitution vorgenommen wird. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie B bzw. einer hohen individuellen Blutungsneigung ist die dauerhafte Prophylaxe (Langzeitprophylaxe) die Therapie der Wahl.

Zum Nachweis des medizinischen Nutzens- und Zusatznutzens werden **primär** Studien herangezogen, die Patienten mit schwerer Hämophilie B untersuchen (Faktor-IX-Restaktivität ≤ 2 IU/dl).

Rationale hierfür ist, dass eine Erfassung der Wirksamkeit einer Langzeitprophylaxe nur bei Patienten sinnvoll ist, die an den schwereren Formen der Erkrankung leiden, da dies die Patienten sind, die generell von einer dauerhaften Prophylaxe profitieren. Zusätzlich ist eine adäquate Beurteilung pharmakokinetischer Parameter nur dann möglich, wenn die Interpretation nicht durch zu hohe native Plasmaspiegel an FIX:C²⁶ erschwert wird. Ergebnisse, die bei Patienten mit schwerer Hämophilie B zur Wirksamkeit bei akuten Blutungsereignissen und zur chirurgischen Prophylaxe erhalten werden, sind auf Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung übertragbar, eine umgekehrte Übertragbarkeit ist jedoch nicht gegeben. Vor diesem Hintergrund wird der Schweregrad nicht als einschränkender Aspekt in die Suchstrategie implementiert (s. Dokumentation der Suchstrategie in Anhang 4-A), sollten jedoch Studien mit Patienten mit leichter Hämophilie B über die systematische Recherche gefunden werden, so ist dieser Aspekt bei der Bewertung einer adäquaten Erfassung der Endpunkte in diesen Studien zu berücksichtigen.

Da es sich um eine sehr seltene X-chromosomal vererbte Erkrankung handelt, sind fast alle Patienten mit schwerer Hämophilie B männliche Patienten. Daher sind erwartungsgemäß die relevanten Studien mit männlichen Patienten durchgeführt und auch die Patienten, die in der Praxis behandelt werden, männlich. Eine generelle Einschränkung mit Hinblick auf das Geschlecht (Ausschlusskriterium „weibliche Patienten“) wird jedoch nicht vorgenommen.

Eine Beschränkung auf eine bestimmte Altersgruppe wird nicht vorgenommen, da Eftrenonacog alfa gemäß Zulassung bei allen Altersgruppen angewendet werden kann.

4.2.2.2 Intervention

Intervention für die Bewertung von Eftrenonacog alfa ist Eftrenonacog alfa in zulassungskonformer Dosierung.

²⁶ FIX:C = koagulative Aktivität von Faktor IX

4.2.2.3 Vergleichstherapie

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) ist als Orphan Drug zugelassen, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dementsprechend nicht festgelegt (f. Details s. Modul 3.1).

Dementsprechend wird bei keiner Suchstrategie eine Beschränkung hinsichtlich einer Vergleichstherapie vorgenommen.

4.2.2.4 Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sind Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte darzustellen, die insbesondere Aussagen zu „Mortalität, Morbidität und Lebensqualität“ zulassen [7]. Eine detaillierte Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte für die Bewertung eines Arzneimittels zur Behandlung der Hämophilie B erfolgt unter 4.2.5.2.

4.2.2.5 Studientyp und Publikationstyp

Für Abschnitt 4.3.1 werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht, dementsprechend wird an dieser Stelle eine Einschränkung auf RCT vorgenommen (s. Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11). Für diese Einschränkung werden bei der Suchstrategie für die entsprechende Datenbank validierte Studienfilter verwendet.

Bei der Informationsbeschaffung für Abschnitt 4.3.2.3 findet keine Einschränkung auf bestimmte Studientypen (RCT) statt. Der Studieneinschluss beschränkt sich jedoch auf Studien, die von Qualität und Durchführung Zulassungsstudien für Faktor-IX-Präparate entsprechen. Post-Marketing-Beobachtungsstudien, Studien, in denen **ausschließlich** Pharmakokinetik untersucht wurde und retrospektive Studien werden zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa nicht herangezogen (s. Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13).

Studien, die von Qualität und Durchführung modernen Zulassungsstudien für Faktor-IX-Präparate entsprechen, sind prospektiv geplante, einarmige Studien, in denen sowohl die Pharmakokinetik als auch patientenrelevante Endpunkte zu Wirksamkeit und Sicherheit bewertet werden. Die relevanten Endpunkte und Patientencharakteristika sind in der Leitlinie der EMA zur Durchführung ebensolcher Studien beschrieben [8]. Eine ausführliche Darstellung patientenrelevanter Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet findet sich darüber hinaus in Abschnitt 4.2.5.2 des vorliegenden Dossiers.

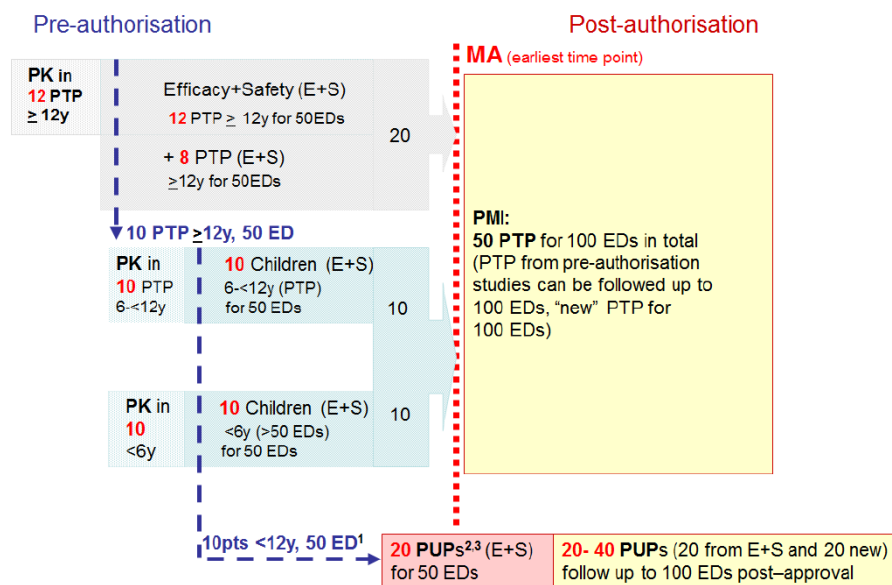


Abbildung 3: Übersicht das von der EMA vorgeschriebene Studienprogramm für neue Faktor-IX-Präparate

Die Suche wird auf Publikationen beschränkt, die entweder in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Die Studienergebnisse müssen im Volltext publiziert und begutachtet sein, ein Posterabstract ist als Publikation nicht ausreichend²⁷, ebenso werden subjektive Meinungsäußerungen in Reviews, Editorials, Letters nicht als adäquate Datendarstellung betrachtet und daher bei der systematischen Datenzusammenstellung nicht berücksichtigt.

Publikationen von Studienergebnissen in Studienregistern werden ausschließlich dann herangezogen, wenn für relevante Studien keine anderen validen Quellen (Studienbericht oder Volltextpublikation) zur Verfügung stehen.

4.2.2.6 Ein- und Ausschlusskriterien – zusammenfassende Darstellung

Tabelle 4-10: Einschlusskriterien (Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	
E1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hämophilie B • Keine Altersbeschränkung • (Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität ≤ 2 I.E./dl)²⁸

²⁷ Posterabstracts enthalten nicht zwangsläufig finale und bewertete Studienergebnisse. Ein Review-Prozess wird nicht durchlaufen. Posterabstracts können jedoch unterstützend als Datenquellen herangezogen werden.

²⁸ Die Zulassung von Eftrenonacog alfa ist nicht auf Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer Restaktivität von < 2 I. E./dl beschränkt. Daher wird eine entsprechende Einschränkung in der Recherchestrategie nicht vorgenommen. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte kann sich jedoch bei Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden, so dass bei Vorliegen von Studien mit Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung ggf. gesonderte Auswertungen gemacht werden müssen.

Einschlusskriterien	
Intervention	
E2	<ul style="list-style-type: none"> • Eftrenonacog alfa • Zulassungskonforme Anwendung
Comparator (Vergleichstherapie)	
E3	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung
Outcomes (Endpunkte)	
E4	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben: <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität (z. B. ABR, spontane und traumatische Blutungsepisoden, Zeit von der letzten Injektion bis zur Behandlung der nächsten Blutungsepisode, Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch Patient und Behandler), Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe) – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. erhoben durch Haemo-QoL oder Haem-A-QoL) – Unerwünschte Ereignisse (z. B. Inzidenz von Hemmkörpern, unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten) – Pharmakokinetik
Studientyp und Publikationstyp	
E5	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Studiendauer mindestens 6 Monate
E6	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht • Volltextpublikation • Publierte Ergebnisse in Studienregistern²⁹ • Publikation auf Englisch oder Deutsch

Tabelle 4-11: Ausschlusskriterien (Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	
A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ausschließlich einer anderen Erkrankung oder gesunde Patienten • (Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität > 2 I.E./dl)³⁰ • Keine Patienten (z. B. biochemische Untersuchungen oder Tierstudien)
Intervention	
A2	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche von der unter E2 genannten abweichende Intervention

²⁹ Ergebnisse von relevanten Studien, die in Studienregistern publiziert sind, werden nur dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn weder Studienberichte noch Volltextpublikationen vorliegen.

³⁰ Die Zulassung von Eftrenonacog alfa ist nicht auf Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer Restaktivität von < 2 I. E./dl beschränkt. Daher wird eine entsprechende Einschränkung in der Recherchestrategie nicht vorgenommen. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte kann sich jedoch bei Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden, so dass bei Vorliegen von Studien mit Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung ggf. gesonderte Auswertungen gemacht werden müssen.

Ausschlusskriterien	
Comparator (Vergleichstherapie)	
A3	<ul style="list-style-type: none"> Keine Einschränkung
Outcomes (Endpunkte)	
A4	<ul style="list-style-type: none"> Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
Studientyp und Publikationstyp	
A5	<ul style="list-style-type: none"> Keine RCT Studiendauer < 6 Monate
A6	<ul style="list-style-type: none"> Keine Volltextpublikation Reviews, Letters, Editorials, Posterabstracts Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

Tabelle 4-12: Einschlusskriterien (Suche nach Zulassungsstudien (nicht zwingend RCTs) mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	
E1	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Hämophilie B Keine Altersbeschränkung (Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität ≤ 2 I.E./dl)³¹
Intervention	
E2	<ul style="list-style-type: none"> Eftrenonacog alfa Zulassungskonforme Anwendung
Comparator (Vergleichstherapie)	
E3	<ul style="list-style-type: none"> Keine Einschränkung³²
Outcomes (Endpunkte)	
E4	<ul style="list-style-type: none"> Es wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. ABR, spontane und traumatische Blutungsepisoden, Zeit von der letzten Injektion bis zur Behandlung der nächsten Blutungsepisode, Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch Patient und Behandler), Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. erhoben durch Haemo-QoL oder Haem-A-QoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Inzidenz von Hemmkörpern, unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen,

³¹ Die Zulassung von Eftrenonacog alfa ist nicht auf Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer Restaktivität von < 2 I. E./dl beschränkt. Daher wird eine entsprechende Einschränkung in der Recherchestrategie nicht vorgenommen. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte kann sich jedoch bei Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden, so dass bei Vorliegen von Studien mit Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung ggf. gesonderte Auswertungen gemacht werden müssen.

³² Es handelt sich um ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt.

Einschlusskriterien	
	die zum Behandlungsabbruch führten) - Pharmakokinetik
Studientyp und Publikationstyp	
E5	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer mindestens 6 Monate
E6	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht • Volltextpublikation • Publierte Ergebnisse in Studienregistern³³ • Publikation auf Englisch oder Deutsch

Tabelle 4-13: Ausschlusskriterien (Suche nach Zulassungsstudien (nicht zwingend RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	
A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ausschließlich einer anderen Erkrankung oder gesunde Patienten • (Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität > 2 I.E./dl)³⁴ • Keine Patienten (z. B. biochemische Untersuchungen oder Tierstudien)
Intervention	
A2	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche von der unter E2 genannten abweichende Intervention
Comparator (Vergleichstherapie³⁵)	
A3	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung
Outcomes (Endpunkte)	
A4	<ul style="list-style-type: none"> • Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
Studientyp und Publikationstyp	
A5	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer < 6 Monate • Einzelfallberichte
A6	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Volltextpublikation • Reviews, Letters, Editorials, Posterabstracts • Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen

³³ Ergebnisse von relevanten Studien, die in Studienregistern publiziert sind, werden nur dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn weder Studienberichte noch Volltextpublikationen vorliegen.

³⁴ Die Zulassung von Eftrenonacog alfa ist nicht auf Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer Restaktivität von < 2 I. E./dl beschränkt. Daher wird eine entsprechende Einschränkung in der Recherchestrategie nicht vorgenommen. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte kann sich jedoch bei Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden, so dass bei Vorliegen von Studien mit Patienten mit leichteren Formen der Erkrankung ggf. gesonderte Auswertungen gemacht werden müssen.

³⁵ Es handelt sich um ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt.

Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.1.1, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

4.2.3.2.1 Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Eftrenonacog alfa (Daten für Abschnitt 4.3.1)

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.04.2016). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Es wurde jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nach relevanten Treffern gesucht.

Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation³⁶, Intervention und Studientypen³⁷ aufgebaut und wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suche wurde auf RCT beschränkt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.2.2 Systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa (Daten für Abschnitt 4.3.2.3)

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.04.2016). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Es wurde jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nach relevanten Treffern gesucht.

Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation³⁸ und Intervention aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

³⁶ Eine Einschränkung auf die Indikation in der Suchstrategie wurde nur vorgenommen, wenn die Anzahl der Treffer eine entsprechend spezifischere Suchstrategie erforderlich machte.

³⁷ Eine Einschränkung der Suchstrategie nach Studientypen wurde nicht bei allen Fragestellungen vorgenommen (s. Erläuterungen unter 4.2.2.5)

³⁸ Eine Einschränkung auf die Indikation in der Suchstrategie wurde nur vorgenommen, wenn die Anzahl der Treffer eine entsprechend spezifischere Suchstrategie erforderlich machte.

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

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

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

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

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

4.2.3.3.1 Suche in Studienregistern nach RCT mit Eftrenonacog alfa (Daten für Abschnitt 4.3.1)

Für die Identifikation von relevanten RCT zu Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) wurde in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen über PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert, von den Vorgaben wurde nicht abgewichen.

4.2.3.3.2 Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa (Daten für Abschnitt 4.3.2.3)

Für die Identifikation von relevanten weiteren Studien zu Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen über PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert, von den Vorgaben wurde nicht abgewichen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Für die Selektion relevanter Treffer wurden die Ergebnisse der Recherchen (bibliographische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern) unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der unter 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz überprüft.

Bibliographische Literaturrecherche:

- In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel bereits eine eindeutige Einstufung als „nicht relevant“ zuließ.
- Im nachfolgenden Schritt wurden Studien auf Basis des Publikationsabstracts ausgeschlossen.
- Verbleibende Studien wurden im Volltext gesichtet und im Anschluss als „relevant“ oder „nicht relevant“ eingestuft.

Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Als „relevant“ eingestufte Studien wurden in den Studienpool der zu bewertenden Studien aufgenommen.

Die Selektion der Treffer der Studienregistersuche erfolgt analog mit dem Unterschied, dass eine Abstract- und Volltextsichtung nicht möglich ist.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und in Übereinstimmung mit den allgemeinen Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurde in einem ersten Schritt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Für patientenrelevante Endpunkte folgte dann eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der individuellen Erhebung und Auswertung auf Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen und auf Konsistenz geprüft.

Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet.

Ausgehend von diesen Betrachtungen und der Bewertung der einzelnen Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Diese abschließende Einstufung erfolgte nur für RCT, da Studien niedrigerer Evidenzstufe in der Regel generell hoch verzerrt sind.

Eine Einstufung in „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändern könnten.

Das Verzerrungspotenzial (sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene) fließt zusammen mit anderen Aspekten wie z. B. Anzahl der Studien und Größe der betrachteten Effekte in die abschließende Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise ein (s. Abschnitt 4.4.1).

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 4.1.1, 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)³⁹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴⁰ bzw. STROBE-Statements⁴¹ 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.

Das Design und die Methodik der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.1.1 eingeschlossenen Studien wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E beschrieben. Dabei wurde keine Unterscheidung zwischen RCTs und anderen Studien gemacht. Sowohl das TREND- als auch das STROBE-Statement basieren auf dem CONSORT-Statement mit Adaptionen für epidemiologische Beobachtungsstudien bzw. nicht randomisierte Interventionsstudien (mit Kontrollgruppe). Diese Adaptionen sind für einarmige unkontrollierte Studien, wie diese im Anwendungsgebiet A (Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B) in der Regel vorliegen, nicht passend, ebenso wenig wie die geforderten Angaben zur Randomisierung im CONSORT-Statement. Ausgehend von diesen Betrachtungen wurde die Darstellung der Studiendesigns mit Hilfe der CONSORT-Statements als praktikabler und geeigneter Ansatz gewählt.

Sollten epidemiologische Beobachtungsstudien oder nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudien in die Nutzenbewertung einbezogen werden, so wird die Methodik dieser Studien anhand des TREND- bzw. STROBE-Statement dargestellt⁴².

Die Beschreibung der Methodik und des Designs der Studien in einer strukturierten übersichtlichen Form erlaubt eine Beurteilung, ob das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation klar definiert waren und ob es wesentliche methodische Änderungen im Verlauf der Studie gab (Items 2b – 6). Des Weiteren werden für eine adäquate

³⁹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴⁰ 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.

⁴¹ 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.

⁴² Entsprechende Daten wurden in die vorliegende Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa nicht einbezogen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials folgende Aspekte übersichtlich dargestellt: Die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (Items 7 – 12). Die Darstellung nach CONSORT enthält weiterhin Angaben zur Anzahl der geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Studienteilnehmern, sowie zu Studienabbrüchen, zu relevanten Patientencharakteristika und eine grafische Darstellung des Patientenflusses (Items 13 – 14b).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.1.1 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

Von den oben benannten Vorgaben wird nicht abgewichen, zu allen relevanten Studien werden zunächst die Charakteristika der Patientenpopulation als auch die Ergebnisse zu allen berichteten Endpunkten für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt. Die relevanten Studien mit Eftrenonacog alfa, die im vorliegenden Dossier beschrieben werden, sind:

- B-LONG (998HB102, NCT01027364, 2009-014295)
- Kids B-LONG (9HB02PED, NCT01440946, 2011-003076-36)
- B-YOND (9HB01EXT, NCT01425723, 2011-003075-11)

Die Studienpopulationen in diesen pivotalen Studien, die mit Eftrenonacog alfa durchgeführt worden sind, werden anhand folgender Patientencharakteristika beschrieben (s. Tabelle 4-14). Die Studienteilnehmer der Studie B-YOND (Extensionsstudie) nahmen vorher entweder an der Studie B-LONG oder an der Studie Kids B-LONG teil.

Tabelle 4-14: Patientencharakteristika

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Ethnische Gruppe - hellhäutig - dunkelhäutig oder afro-amerikanischer Abstammung - asiatischer Abstammung - Andere	N (%)
Geographische Lage** - Europa - Nord-Amerika - Andere	N (%)
Krankheitsgeschichte	
Faktor-IX-Level (Baseline) - < 1 % - 1-2 %	N (%)
Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt	N, Median (Min, Max)
Dosierungsregime vor Studienbeginn - prophylaktisch - bei Bedarf (<i>on demand</i>)	N (%)
HIV positiv bei Studieneintritt - ja - nein - unbekannt	N (%)
HCV positiv bei Studienantritt - ja - nein - unbekannt	N (%)
≤ 1 Zielgelenk ⁴³	N (%)

Die Detaildarstellung der einzelnen Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1, die beschriebenen Charakteristika lassen eine Einschätzung der Eignung der eingeschlossenen Patienten, der Vergleichbarkeit der Gruppen, sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu. Alle Patienten in den Studien waren Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität von ≤ 2 I.E./dl als Baselinewert, die vom klinischen Bild an einer schweren Hämophilie B leiden. Damit entsprechen die Patientenpopulationen der Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND der Zielpopulation von Eftrenonacog alfa.

⁴³ Zielgelenk (Engl.: "target joint"): s. Beschreibung in Modul 3.2, ein Gelenk, in dem innerhalb eines 3-Monats-Zeitraums 3 Blutungen oder mehr aufgetreten sind.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind Nutzen und Zusatznutzen einer Intervention als patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität zu bewerten [6]. Dementsprechend werden die herangezogenen Endpunkte differenziert nach patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt (s. Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Patientenrelevante Endpunkte (dargestellt nach Nutzendimension)

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • In der Studie aufgetretene Todesfälle (wird im Rahmen der unerwünschten Ereignisse untersucht, s. Sicherheit/Verträglichkeit)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsraten • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei Blutungsepisoden • Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Arzt • Anzahl der Injektionen und Dosis, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden • Aktivitätsveränderungen des Patienten (Änderungen in der körperlichen Aktivität) • Pharmakokinetische Parameter • Zusätzliche Analysen <i>Surgery Subgroup</i> <ul style="list-style-type: none"> – Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg – Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des chirurgischen Eingriffes benötigt wurden – Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffes – Anzahl der benötigten Bluttransfusionen • Eftrenonacog alfa-Verbrauch pro Patient und Jahr • Dosis und Dosierungsintervall bei der prophylaktischen Behandlung • Zeit von der letzten Injektion bis zur Blutungsepisode
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsspezifische Messinstrumente <ul style="list-style-type: none"> – Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL) und Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) – Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) • Generische Messinstrumente <ul style="list-style-type: none"> – z. B. European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D-Y)
Sicherheit/ Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inklusive Todesfälle) • Entwicklung von Hemmkörpern (neutralisierende Antikörper, Inhibitoren)

Für die Identifizierung patientenrelevanter Endpunkte wird als wesentliche Quelle die Leitlinie der EMA „Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ herangezogen [8], da in diesem Dokument die Datengrundlage beschrieben ist, die notwendig ist, um Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Faktor-IX-Produktes im Rahmen eines Zulassungsverfahrens abschließend zu beurteilen.

Entsprechend dieser Leitlinie ist der erste Schritt für die Bewertung eines Faktor-IX-Produktes die Analyse verschiedener Pharmakokinetik-Parameter [8], diese Analyse sollte mindestens beinhalten:

- Inkrementelle Recovery
- In-vivo-Halbwertszeit
- Fläche unter der Kurve (AUC = Area under the curve)
- Clearance

Die Erfassung der klinischen Wirksamkeit sollte eine Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch Patient und Arzt beinhalten, dabei sollen die Kategorien „kein Ansprechen“, „moderat“, „gut“ und „exzellent“ verwendet werden [8].

Zusätzlich soll ein neues Präparat auf die Wirksamkeit in Rahmen von chirurgischen Eingriffen bewertet werden. In die Bewertung sollen die Hämostase, der Blutverlust und die Notwendigkeit von Transfusionen einfließen [8].

Für die Bewertung der Wirksamkeit in der Langzeitprophylaxe ist eine Beobachtung der Patienten über mindestens 6 Monate erforderlich, die Bewertung soll Anzahl an Blutungsepisoden, Intervalle zwischen den Blutungsepisoden und die Anzahl an notwendigen Behandlungen umfassen [8].

Für alle drei Anwendungsbereiche (Bedarfsbehandlung, Langzeitprophylaxe und perioperatives Management) soll der Verbrauch an Faktor IX in die Wirksamkeitsbewertung mit einfließen [8].

Die Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND wurden nach den Vorgaben der EMA konzipiert und durchgeführt. Dies betrifft nicht nur die eingeschlossenen Patientenpopulationen und das grundsätzliche Studiendesign, sondern auch die Auswahl und Operationalisierung der Endpunkte (s. Übersicht Tabelle 4-16).

Die folgende Tabelle 4-16 gibt eine Übersicht darüber, welche Endpunkte in welcher der eingeschlossenen Studien erhoben worden sind, sowie darüber, ob sich die Operationalisierungen in den Fällen unterscheiden, in denen der Endpunkt in mehreren Studien erhoben worden ist.

Tabelle 4-16: Patientenrelevante Endpunkte – Darstellung nach Erhebung in den Studien

Endpunkte	Studie, in der der Endpunkt erhoben worden ist	Unterschiede in der Operationalisierung
Todesfälle	B-LONG, Kids B-LONG	Keine Unterschiede in der Operationalisierung
Annualisierte Blutungsraten	B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND	Keine Unterschiede in der grundsätzlichen Operationalisierung. In der Studie B-LONG wurde eine formale statistische Analyse zum Vergleich der unterschiedlichen Therapieregime durchgeführt.
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei Blutungsepisoden	B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND	Keine Unterschiede in der Operationalisierung
Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Arzt	B-LONG, Kids B-LONG	Keine Unterschiede in der Operationalisierung
Anzahl der Injektionen und Dosis, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden	B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND	Keine Unterschiede in der Operationalisierung
Dosis und Dosierungsintervall für die Prophylaxe	B-LONG, teilweise Kids B-LONG, teilweise B-YOND	Eine Anpassung des Dosierungsintervalls war nur in einzelnen Studienarmen der Studien B-LONG und B-YOND möglich.
Annualisierter Verbrauch an Eftrenonacog alfa	B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND	Keine Unterschiede in der Operationalisierung
Aktivitätsveränderungen des Patienten	B-LONG, Kids B-LONG	Keine Unterschiede in der Operationalisierung
Pharmakokinetische Parameter	B-LONG, Kids B-LONG	Keine Unterschiede in der grundsätzlichen Operationalisierung. In der Studie B-LONG fand zusätzlich ein formaler Vergleich der PK-Parameter von Eftrenonacog alfa und BeneFIX® statt. Die Probenahmezeitpunkte in den einzelnen Behandlungsgruppen der verschiedenen Studien waren unterschiedlich.

Zusätzliche Analysen <i>Surgery Subgroup(perioperatives Management)</i>	B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND	Keine Unterschiede in der Operationalisierung
<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg • Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des chirurgischen Eingriffes benötigt wurden • Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffes • Anzahl der benötigten Bluttransfusionen 		
Lebensqualität Haemo-QoL	B-LONG	Nicht zutreffend
Lebensqualität Haem-A-QoL	B-LONG	Nicht zutreffend
Lebensqualität CHO-KLAT	Kids B-LONG	Nicht zutreffend
Lebensqualität EQ-5D-Y	Kids B-LONG	Nicht zutreffend
Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inklusive Todesfälle)	B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND	Keine Unterschiede in der Operationalisierung
Entwicklung von Hemmkörpern (neutralisierende Antikörper, Inhibitoren)	B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND	Keine Unterschiede in der Operationalisierung

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Mortalität ist in keiner der Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt erhoben worden. Eine Überlebenszeitanalyse als adäquate statistische Auswertung des Mortalitätsrisikos wurde nicht durchgeführt.

Das Mortalitätsrisiko von Hämophilie-Patienten ist durch das Blutungsrisiko höher als das entsprechende Risiko von gesunden Personen. Derzeit spielt auch noch die erhöhte Mortalität durch eine frühere Pathogenübertragung und eine resultierende chronische Hepatitis- oder HIV-Infektion bei Hämophilie-Patienten eine Rolle (s. Modul 3.2).

Die Patienten sind innerhalb der Studie optimal eingestellt und unter guter Kontrolle, so dass das Risiko einer fatalen Blutung auf ein Minimum reduziert ist. Der HIV/HCV-Status ist als Baseline-Charakteristikum bei der Beschreibung der Patientenpopulation erfasst, was bei Auftreten von Todesfällen eine Bewertung des potenziellen kausalen Zusammenhangs erlaubt.

Die Wahrscheinlichkeit, während der Studie an der Erkrankung Hämophilie B zu versterben, ist unter guter Beobachtung und Therapie in dem relativ gesehen kurzen Zeitraum, in dem eine klinische Studie durchgeführt wird, gering.

Deswegen wurde Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Endpunkte definiert, sondern wird unter Sicherheit/Verträglichkeit als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis operationalisiert.

4.2.5.2.2 Morbidität

Annualisierte Blutungsraten

Durch die genetisch bedingte Gerinnungsstörung können bei Patienten mit Hämophilie (sowohl A und B) Spontanblutungen auftreten, die sich klinisch als Hämatome, Muskel- und Gelenkblutungen manifestieren. Zudem kann es bei kleinsten Verletzungen und Traumen zu schweren Blutungen kommen [13].

Im Dossier werden die annualisierten Blutungsraten wie folgt dargestellt und bewertet:

- Annualisierte Blutungsraten (Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND)
- Annualisierte Blutungsraten vor Studienbeginn (retrospektive Erhebung auf Grundlage von Patientenangaben) und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn (Studien B-LONG und Kids B-LONG),
- Annualisierte Blutungsraten nach der Art der Blutung (Studien B-LONG und Kids B-LONG),
- Annualisierte Blutungsraten nach dem Ort der Blutung (Studien B-LONG und Kids B-LONG).

Validierung

Die Häufigkeit von Blutungsepisoden ist ein direkt patientenrelevanter klinischer Endpunkt.

Gemäß der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von 2014 [14] ist die Verhütung von Blutungen ein zentrales Ziel in der Therapie der Hämophilie. Dies entspricht den aktuellen Einschätzungen der Fachexperten, z. B. der GTH und DGHO [15, 16] bzw. durch die Guidelines for the Management of Hemophilia von der World Federation of Hemophilia (WFH) [17] und durch das European Haemophilia Therapy Standardisation Board (EHTSB) [18].

Operationalisierung

Die Erhebung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten selbst. Die Blutungsepisoden wurden in einem elektronischen Patiententagebuch (electronic patient diary, EPD) dokumentiert. Die Daten aus dem EPD wurden anschließend für die Auswertung

dieses Endpunktes verwendet. Die Klassifikation nach Art (traumatisch, spontan oder mit unbekannter Ursache) sowie nach Ort der Blutung (Gelenk, weiches Gewebe, innenliegend, Muskel, Haut/Mukosa) wurde durch den Patienten selbst vorgenommen, wobei sich dieser durch einen Prüfarzt beraten lassen konnte. Erfolgte während einer Blutungsepisode eine stationäre Behandlung des Patienten, wurde die Blutungsepisode von dem Prüfarzt in der elektronischen Case Report Form (eCRF) dokumentiert.

Die Blutungsepisoden wurden für die Studien wie folgt definiert: Eine Blutungsepisode startete bei den ersten Anzeichen einer Blutung und endete 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung. Alle Blutungen, die während dieses Zeitraumes an dem gleichen Ort auftraten, wurden zu einer Blutungsepisode gezählt. Jede Behandlung einer Blutungsepisode, auf diese 72 Stunden folgend, wurde als weitere Blutungsepisode angesehen.

Blutungen an unterschiedlichen Orten, auch während einer Blutungsepisode, wurden separat gezählt, unabhängig von dem Zeitpunkt der letzten Injektion von Eftrenonacog alfa. Die annualisierten Blutungsraten wurden, wie nachfolgend dargestellt, berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} \times 365,25 \text{ je Patient}$$

Blutungen an mehreren Orten zur selben Zeit wurden für die Darstellung der annualisierten Blutungsepisoden als eine Blutungsepisode gezählt.

Spontane Blutungsepisoden wurden definiert als Blutungen, die ohne einen auslösenden Faktor auftraten. Unter auslösende Faktoren fallen z. B. ein offensichtliches Trauma und der Blutung vorhergehende, anstrengende Aktivität oder Überanstrengung. Ob eine anstrengende Aktivität oder Überanstrengung vorlag, wurde durch den Prüfarzt festgestellt.

Traumatische Blutungsepisoden wurden definiert als solche, denen ein bestimmter Blutungsgrund zugeordnet werden konnte. Darunter fallen z. B. Blutungen nach anstrengenden Übungen/Bewegungen und Blutungen ohne äußere Verletzungen.

Patienten, die sich während der Studienphase in der *Surgery Subgroup* befanden, wurden für diesen Endpunkt von der Aufnahme zur Operation bis zum Ende der post-operativen Betreuung oder Rehabilitation nicht berücksichtigt.

Patientenrelevanz

Blutungen jeder Art können bei Patienten mit Hämophilie B infolge der gestörten Blutgerinnung zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Im schlimmsten Fall kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen [19, 20]. Spontane Blutungen sind schmerzhaft und führen zu einer Funktionsbeeinträchtigung von z. B. Muskeln und Gelenken (abhängig vom Ort der Blutung).

Blutungen, auch subklinische Blutungen, können zu einer dauerhaften Schädigung der Gelenke führen, welche mit Synovitis und progressiver Knorpel- und Knochenstruktion

(Hämophiliearthropathie) einhergehen [17, 20]. Insbesondere Gelenkerkrankungen als Folge der Hämophilie B sind mit einer erhöhten Morbidität verbunden [21, 22].

Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung („Assessment of Response to Treatment“)

Im Dossier wird das Ansprechen auf die Behandlung sowohl durch die Patienten als auch durch die Behandler vorgenommen. Entsprechend werden folgende Endpunkte erhoben:

- Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei der Behandlung von Blutungsepisoden (spontane und traumatische Blutungsepisoden)
- Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Arzt (v. a. Ansprechen auf die Prophylaxe)

Validierung

Es handelt sich bei dem Ansprechen auf die Behandlung um einen klinischen Endpunkt mit direkter Patientenrelevanz [8].

Operationalisierung

Die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung der Blutungsepisoden durch den Patienten selbst berücksichtigte die Geschwindigkeit des Behandlungserfolgs sowie Schmerzlinderung und erfolgte anhand einer vier-Punkte Skala. Dabei konnte eine Gewichtung in den Kategorien „exzellent“, „gut“, „moderat“ und „kein Ansprechen“ erfolgen. Bei schweren Blutungen, die eine Behandlung im Krankenhaus oder einer entsprechenden Einrichtung notwendig machten, konnte die Beurteilung durch den jeweiligen, behandelnden Prüfarzt erfolgen.

Bewertung anhand der vier-Punkte Skala:

- „Exzellent“: Sofortige Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Injektion.
- „Gut“: Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Injektion, eine weitere Injektion nach 24 bis 48 Stunden wird für eine komplette Überwindung der Blutungsepisode ggf. benötigt.
- „Moderat“: Wahrscheinlicher oder geringer vorteilhafter Effekt innerhalb von 8 Stunden nach der Injektion, es werden mehr als eine Injektion benötigt.
- „Kein Ansprechen“: keine Verbesserung oder der Zustand verschlechtert sich innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Injektion.

Die jeweilige Beurteilung wurde vom Patienten selbst im EPD festgehalten. Der Eintrag erfolgte acht bis zwölf Stunden nach der Injektion von Eftrenonacog alfa zur Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode. Der Eintrag wurde nachgeholt, falls in diesem Zeitraum keine Berichterstattung möglich gewesen ist, z. B. weil der Patient geschlafen hat.

Die Beurteilung der Behandlung durch den Prüfarzt erfolgte zu jeder Visite unter Verwendung einer vier-Punkte Skala, bei der eine Gewichtung wie folgt vorgenommen werden konnte: „hervorragend“, „effektiv“, „teilweise effektiv“ und „ineffektiv“. Bei der Befragung des Patienten wurde das jeweilige Dosierungsregime berücksichtigt.

Bewertung anhand der vier-Punkte Skala:

- „Exzellent“: Blutungsepisoden sprachen auf weniger oder eine äquivalente Anzahl an Injektionen als üblich an, oder auf eine geringere oder äquivalente Dosis an Eftrenonacog alfa, oder die Rate an Durchbruchblutungen während der Prophylaxe war geringer oder entsprechend den üblichen Beobachtungen.
- „Effektiv“: Die meisten der Blutungsepisoden sprachen auf die gleiche Anzahl Injektionen und vergleichbare Dosierung wie üblicherweise beobachtet an, aber einige Blutungsepisoden benötigten auch mehr Injektionen oder höhere Dosierungen oder es gab einen geringen Anstieg der Anzahl an Durchbruchblutungen.
- „Teilweise effektiv“: Blutungsepisoden benötigten oft mehr Injektionen und/oder höhere Dosierungen als erwartet oder eine adäquate Verhinderung von Durchbruchblutungen unter Prophylaxe benötigte häufigere Injektionen und/oder höhere Dosierungen als erwartet.
- „Nicht effektiv“: Generelles Versagen in der Kontrolle der Hämostase oder die Kontrolle der Hämostase benötigte die Anwendung zusätzlicher Arzneimittel.

Die Operationalisierung erfolgte in den Studien B-LONG und Kids B-LONG in gleicher Weise. Die Darstellung des Ansprechens auf die Behandlung erfolgte in allen Studien in Bezug zu Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode insgesamt und in Bezug auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode.

Patientenrelevanz

Die Blutungen, sowie die Schmerzen, die mit einer akuten Blutungsepisode einhergehen, sind ein für den Patienten direkt spürbares klinisches Ereignis. Die Dauer des Ereignisses und der Schmerzen bzw. die Geschwindigkeit, mit der diese gelindert oder aufgehoben werden können, ist von direkter Patientenrelevanz.

Die globale Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung ist ein wichtiger Aspekt in der Behandlung von Patienten bei denen eine lebenslange Therapie notwendig ist. Zudem kann Therapiezufriedenheit mit einer erhöhten Therapieadhärenz verbunden sein. Dieses wiederum

unterstützt eine konsequente Therapie, die gerade Patienten mit einem prophylaktischen Dosierungsregime hilft, zusätzlich Langzeitschäden zu vermeiden [23].

Dosis und Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden

Blutungen bei Hämophilie B-Patienten können durch die Substitution des Blutgerinnungsfaktors IX gestoppt werden. Dafür wird eine ausreichend hohe Konzentration des Faktors IX im Blut benötigt, ggf. ist auch eine Nachdosierung des Faktor-IX-Präparates notwendig, um die jeweilige Blutungsepisode zu beenden [20]. Die Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor-IX-Präparates stellen daher wichtige Kenngrößen der Therapie dar und lassen Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Wirkdauer des Faktor-IX-Präparates zu.

Im Dossier werden die nachfolgenden Auswertungen des Endpunktes für die Bewertung herangezogen:

- Anzahl der Injektionen des Faktor-IX-Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden,
- Dosierung des Faktor-IX-Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden.

Validierung

Entsprechend der EMA „Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ ist der Verbrauch des Faktor-IX-Präparates ein klinischer Effektivitätsparameter und als solcher anerkannt [8].

Operationalisierung

Anzahl der Injektionen und Dosierung von Eftrenonacog alfa wurden pro Patient und pro Blutungsepisode erfasst. Diese wurden zum einen durch den Patienten selbst im EPD dokumentiert und zum anderen vom Prüfarzt mit der eCRF abgeglichen. Zusätzlich wurde die Gesamtdosis (I.E./kg KG) pro Patient und pro Blutungsepisode dokumentiert, die benötigt wurde, um eine Blutungsepisode zu beenden. Für diesen Endpunkt wurden nur Patienten mit mindestens einer Blutung berücksichtigt.

- Erfassung pro Blutungsepisode:

Unter die Gesamtanzahl der Injektionen wurden die initialen und nachfolgenden Injektionen, für die Behandlung von spontanen, traumatischen Blutungsepisoden und/oder mit unklarer Ursache, zusammengefasst. Die durchschnittliche Anzahl an Injektion errechnete sich aus der Gesamtanzahl an Injektionen. Die Gesamtdosis wurde als Summe aller Dosen dargestellt.

Für die Anzahl der Injektionen, die benötigt wurden um eine Blutungsepisode zu beenden, erfolgte eine deskriptive und eine kategorische Darstellung (1, 2, 3, 4, > 4; 1, > 1; und ≤ 2 , > 2).

- Erfassung pro Patient:

Die Anzahl der Injektionen, die Durchschnittsdosis pro Injektion und die Gesamtdosis, die benötigt wurde, um eine Blutungsepisode zu beenden, wurden als Durchschnittswert aller beim Patienten aufgetreten Blutungsepisoden dargestellt. Die Darstellung der durchschnittlichen Anzahl an Injektionen für das Beenden einer Blutungsepisode erfolgte kategorisch (< 2, < 3, < 4; und < 2, ≥ 2).

Die Operationalisierung erfolgte für die eingeschlossenen Studien in gleicher Weise.

Patientenrelevanz

Die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des Faktor-IX-Präparates sind von unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Substitutionsdosis muss immer patientenindividuell angepasst werden [14]. Eine Verringerung der Anzahl an Injektionen, die mit einer verlängerten Wirkdauer des Faktor-IX-Präparates korreliert und eine schnelle Beendigung der Blutungsepisoden gehen mit einer Reduktion der Morbidität, einer Erhöhung der Lebensqualität und mit einer besseren Therapiesicherheit einher.

Aktivitätsveränderungen des Patienten

Der Erhalt der Mobilität und damit gleichbleibende physische Aktivität ist ein wesentliches Ziel in der Therapie der Hämophilie B [14]. Auf der einen Seite soll die Lebensqualität des Patienten erhalten bleiben und auf der anderen Seite sollen weitere Folgeschäden vermieden werden [20, 24, 25].

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- Aktivitätsveränderungen des Patienten

Validierung

Die „Integration des Hämophilen in ein normales Leben“ ist ein übergeordnetes Ziel in der Therapie der Hämophilie [14, 18]. Ein wesentlicher Aspekt dieser Integration ist auch die Aktivität des Patienten.

Zudem können mit der Bestimmung der Aktivitätsveränderung Hinweise auf Komorbiditäten (z. B. der Hämophiliearthropathie) erhalten werden [22].

Operationalisierung

Eine Selbsteinschätzung der Aktivität erfolgte bei jeder Visite durch den Patienten anhand der folgenden drei Fragen:

- Die körperliche Aktivität hat sich gesteigert bzw. intensiviert seit der letzten Visite.
- Die körperliche Aktivität hat sich verringert bzw. ist weniger intensiv seit der letzten Visite.
- Die körperliche Aktivität ist gleich häufig und gleich intensiv geblieben.

Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte in der Studie Kids B-LONG und in der Studie B-LONG.

Patientenrelevanz

Schmerzen und eingeschränkte Mobilität infolge von Einblutungen in Gelenke und Muskeln führen zu einem Rückzug aus dem sozialen Leben und letztlich zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) [20, 22, 24, 26]. Zudem kann sich durch die verminderte physische Aktivität im Krankheitsverlauf eine Osteoporose manifestieren [22, 27]. Daher ist die Bestimmung der Aktivitätsveränderungen des Patienten unmittelbar patientenrelevant.

Pharmakokinetische Parameter (basierend auf der gemessenen Faktor-IX-Aktivität)

Die Faktor-IX-Aktivität ist der wesentliche Parameter für die Wirksamkeit der Faktor-IX-Parameter und zur Bewertung des Schutzes vor dem Eintreten von Blutungsepisoden [8].

Validierung

Die EMA „Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ beschreibt pharmakokinetische Parameter, wie u. a. die Halbwertszeit und die AUC als anerkannten Surrogatparameter der Wirksamkeit eines Faktor-IX-Präparates [8]. In den vergangenen Jahren wurde gezeigt, dass der Blutspiegel an Gerinnungsfaktoraktivität direkt mit der beobachteten Blutungsrate korreliert [28-30].

Operationalisierung

Die AUC/Dosis und andere PK-Parameter wurde basierend auf den Daten, die für die Faktor-IX-Aktivität erhoben wurden, berechnet.

Die Faktor-IX-Aktivität im Blutplasma der Patienten wurde mittels One-Stage Clotting Assay in einem Zentrallabor bestimmt. Die Blutentnahme (Probenentnahme) dafür erfolgte zu jeder Visite zu verschiedenen Zeitpunkten. Eftrenonacog alfa wurde für die Erhebung dieses Endpunktes vom Studienpersonal appliziert. Die Injektion erfolgte über einen Zeitraum von 10 Minuten (min) (± 2 min) mit der jeweiligen Studiendosierung.

Alle Patienten durchliefen vor der ersten Injektion von Eftrenonacog alfa eine Wash-out Phase von 96 Stunden (h), während dieser kein, den Faktor IX enthaltendes, Präparat appliziert werden durfte. In Ausnahmefällen wurde eine kürzere Wash-out Phase genehmigt.

Die Vorgaben zur Probenahme unterschieden sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen in den verschiedenen Studien (s. folgende Ausführungen).

B-LONG

Gruppe 1 – Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, Sequential PK-Subgruppe

Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:

Probenahmen für BeneFIX®:

- Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Wash-out Phase und vor der Injektion
- 10 (\pm 2) Minuten, 1 Stunde (\pm 15 Minuten), 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 6 Stunden (\pm 15 Minuten); 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 72 (\pm 3) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion

Nach der PK-Messung für BeneFIX® erfolgte eine 120-Stunden Wash-out Phase, nach der die PK-Messung mit Eftrenonacog alfa begann.

Probenahmen für Eftrenonacog alfa:

- Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Wash-out Phase und vor der Injektion
- 10 (\pm 2) Minuten, 1 Stunde (\pm 15 Minuten), 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 6 Stunden (\pm 15 Minuten), 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 72 (\pm 3) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden, 144 (\pm 3) Stunden, 168 (\pm 3) Stunden, 196 (\pm 3) Stunden, 240 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion

Gruppe 1 – Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, non-sequential PK-Subgruppe

Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:

Probenahmen für Eftrenonacog alfa:

- Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Wash-out Phase und vor der Injektion
- 10 (\pm 2) Minuten, 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden, 168 (\pm 3) Stunden, 240 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion

Gruppe 2 – Individualisierte Prophylaxe (Intervall)

Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:

Probenahmen für Eftrenonacog alfa:

- Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Wash-out Phase und vor der Injektion
- 10 (\pm 2) Minuten, 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden, 168 (\pm 3) Stunden, 240 (\pm 3) Stunden, 288 (\pm 3) Stunden, 336 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion

Gruppe 3 – Bedarfsbehandlung

Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:

Probenahmen für Eftrenonacog alfa:

- Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Wash-out Phase und vor der Injektion
- 10 (\pm 2) Minuten, 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden, 168 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion

Gruppe 4 – Perioperatives Management

Erstellung des PK-Profiles der Probanden, die zur Bewertung der chirurgischen Prophylaxe neu in die Studie aufgenommen wurden, wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:

Probenahmen für Eftrenonacog alfa:

- Vor der Injektion
- 10 (\pm 2) Minuten, 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden, 168 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion

Kids B-LONG

Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:

Probenahmen für vorheriges Faktor-IX-Präparate⁴⁴:

- Vor der Injektion
- 30 (\pm 5) Minuten, 3 Stunden (\pm 30 Minuten), 10 (\pm 2) Stunden, 24 (\pm 3) Stunden, 48 (\pm 4) Stunden nach Start der Injektion

Probenahmen für Eftrenonacog alfa:

⁴⁴ 20 von 22 Kindern sind mit BeneFIX vorbehandelt gewesen (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.13).

- Vor der Injektion
- 30 (\pm 5) Minuten, 3 Stunden (\pm 30 Minuten), 10 (\pm 2) Stunden, 24 (\pm 3) Stunden, 72 (\pm 7) Stunden, 120 (\pm 12) Stunden, 168 (\pm 12) Stunden nach Start der Injektion

Patientenrelevanz

Die Menge des jeweiligen Blutgerinnungspräparates, die einzelne Patienten zum Erreichen des gewünschten Aktivitätsspiegels benötigen, ist in hohem Maß heterogen. Daher ist die AUC/Dosis ein signifikanter Parameter, der die Bioverfügbarkeit und folglich Wirkdauer vom Zeitpunkt des maximalen Anstiegs des Aktivitätsspiegels (Recovery) bis zum Abbau des Gerinnungsfaktors zeigt. Zudem errechnet sich die Halbwertszeit des Gerinnungsfaktors aus der AUC/Dosis. Die Bestimmung der Halbwertszeit und damit Wirksamkeit des Gerinnungsfaktors ist essentiell, da ein verringerter Faktor-IX-Spiegel mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist [31, 32].

Analyse bei chirurgischen Eingriffen (*Surgery Subgroup*, perioperatives Management)

Insbesondere chirurgische Eingriffe sind aufgrund der gestörten Blutgerinnung für Hämophilie B-Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und mit verlängerten Blutungszeiten verbunden [13, 33]. Zur Blutgerinnung unter chirurgischen Eingriffen sowie zur anschließenden Wundheilung entsteht ein erhöhter Bedarf an Faktor IX mit bis zu 80 – 100 I.E./kg KG [13, 34]. Daher wurden in der *Surgery Subgroup* die folgenden Endpunkte evaluiert:

- Bewertung der chirurgischen Prophylaxe durch den Chirurg/Prüfarzt
- Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden, um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten und Gesamtverbrauch des Faktor-IX-Präparates (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff
- Geschätzter Blutverlust während eines operativen Eingriffs
- Anzahl an Transfusionen, die bei einer Operation benötigt werden

Validierung

Die Wirksamkeit des Faktor-IX-Präparates im Rahmen von chirurgischen Eingriffen ist ein klinischer Endpunkt von direkter Patientenrelevanz.

Gemäß der EMA-Leitlinie “Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products” [8] gehört die Bewertung der Wirksamkeit während einer Operation zwingend zur Wirksamkeitsbewertung eines neuen Faktor-IX-Produktes dazu, dabei soll sowohl die Wirksamkeit der Hämostase als auch der Blutverlust während der Operation und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen bewertet werden.

Operationalisierung

Die Bewertung erfolgte anhand einer vier-Punkte Skala, durch den die Operationsphase betreuenden Arzt, innerhalb von 24 h nach der Operation (OP). Bei jeder Blutung, die in der Folge einer OP auftrat, wurde durch den Patienten selbst, innerhalb von 24 h nach dem Auftreten der Blutung bzw. direkt vor der nächsten Dosis Eftrenonacog alfa zur Behandlung dieser Blutungsepisode, eine Bewertung vorgenommen. Zudem wurden die Beobachtungen während der OP und in den 24 h der OP folgend, aufgezeichnet.

Das Ansprechen wurde auf einer 4-Punkte-Skala bewertet („exzellent“, „gut“, „moderat“, „gering/keine“). Die Bewertung wurde wie folgt vorgenommen:

- „Exzellent“: intraoperativer und postoperativer Blutverlust war gleich oder geringer im Vergleich zu Nicht-Hämophilie-Patienten.
 - Keine Extradosen von Eftrenonacog alfa wurden benötigt und
 - Blutkomponententransfusionen wurden vergleichbar zu Nicht-Hämophilie-Patienten benötigt.
- „Gut“: intraoperative und/oder postoperative Blutungen waren leicht erhöht im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie Patienten, aber der Unterschied war nicht klinisch signifikant (nach Ermessen des Operateurs).
 - Intraoperativer Blutverlust war maximal 250 ml größer als der erwartete Blutverlust für Nicht-Hämophilie Patienten und
 - Keine Extradosen von Eftrenonacog alfa wurden benötigt und
 - Blutkomponententransfusionen wurden vergleichbar zu Nicht-Hämophilie-Patienten benötigt.
- „Moderat“: intraoperative und/oder postoperative Blutungen traten vermehrt auf im Vergleich zu der Erwartung an Nicht-Hämophilie Patienten und eine zusätzliche Behandlung wurde benötigt.
 - Intraoperativer Blutverlust war im Vergleich zu einen Nicht-Hämophilie Patienten 250 - 500 ml höher oder
 - Eine zusätzliche Dosis an Eftrenonacog alfa wurde benötigt oder
 - Erhöhte Menge an Blutkomponenten musste transfundiert werden.
- „Gering/keine“: signifikante intraoperative und/oder postoperative Blutungen traten wesentlich häufiger im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie Patienten auf, Blutungen waren behandlungsbedürftig und nicht durch ein anderen

medizinischen oder OP-bedingten Grund erklärbar als die Erkrankung Hämophilie A selbst.

- Intraoperativer Blutverlust > 500 ml mehr als im Vergleich zu Nicht-Hämophilie Patienten zu erwarten wäre oder
- Unerwarteter Blutdruckabfall oder unerwarteter, blutungsbedingter Transfer zur Intensivstation notwendig oder
- Erheblich erhöhte Menge an Blutkomponenten musste transfundiert werden.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung mit einem Faktor-IX-Präparat ist direkt patientenrelevant. Chirurgische Eingriffe sind für Hämophilie B-Patienten mit einem erhöhten Risiko im Vergleich zu Nicht-Hämophilie Patienten verbunden, wenn die Substitutions-therapie in diesen besonderen Fällen nicht anschlägt, so kann dies leicht zu akut lebensbedrohlichen Zuständen führen.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter der Nutzendimension Lebensqualität werden die Fragebögen Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL), Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL), Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) und der European Quality of Life-5 Dimensions Youth (EQ-5D-Y) in den relevanten Studien (B-LONG, Kids B-LONG und/oder B-YOND) verwendet.

Die WHO definiert Lebensqualität wie folgt:

„WHO defines Quality of Life as individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, personal beliefs and their relationship to salient features of their environment.” [35]

Es handelt sich also um eine weite Definition, die beinhaltet, wie sich ein Patient im Vergleich zu anderen Personen im Kontext der Kultur, in der er lebt, und in Bezug auf Ziele, Erwartungen, Standards und Befürchtungen, fühlt. Sowohl die physische Gesundheit als auch das psychische Befinden, der Grad der Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, persönlicher Glauben und wichtige Charakteristika des Umfeldes spielen eine Rolle.

Bei der Betrachtung **krankheitsspezifischer** Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spielen in Abgrenzung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität allgemein auf der einen Seite die potenzielle Belastung durch die betrachtete Erkrankung selbst (physisch und psychosozial) eine Rolle, auf der anderen Seite aber auch die potenzielle Belastung durch die Therapie der Erkrankung. Diese spezifischen Aspekte werden

bei der Konzeption und Validierung krankheitsspezifischer Messinstrumente berücksichtigt. Bei der Entwicklung und Anwendung krankheitsspezifischer Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Hämophilie wird nicht zwischen Hämophilie A und Hämophilie B differenziert. Bei beiden Erkrankungen handelt es sich um angeborene Erkrankungen ohne Aussicht auf Heilung, die mit vergleichbaren Symptomen (Blutungen, Schmerzen, Hämophiliearthropathie, Muskel- und Organschäden) einhergeht. Beide Erkrankungen werden durch Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors (Faktor VIII oder Faktor X) therapiert. Die Belastung durch die Therapie ist damit ebenfalls ähnlich. In Bezug auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird daher bei der Entwicklung krankheitsspezifischer Messinstrumente nicht nach den verschiedenen Formen der Hämophilie (A und B) differenziert, sehr wohl aber nach unterschiedlichen Altersgruppen [36, 37]:

- Messinstrumente für pädiatrische Patienten: CHO-KLAT, Haemo-QoL, QUAL Hemo, Quality of life for young patients
- Messinstrumente für Erwachsene: A36 Hemofilia-QoL, Haemo-QoL-A, QUAL HEMO, Haem-A-QoL, HemoLatin-QoL

Diese Unterscheidung nach Altersgruppen findet sich auch in den Namen der verwendeten Fragebögen wieder („A“ für „adults“). Die Validierungen, die bei der folgenden Darstellung der in den Eftrenonacog alfa-Studien verwendeten Messinstrumente aufgeführt werden und die entsprechend mit Referenzen belegt sind, beschränkten sich nicht auf Patienten mit Hämophilie A. Dennoch liegen für Patienten mit Hämophilie B in der Regel weniger Daten vor, da es sich um die sehr viel seltenere Erkrankung handelt (s. auch Ausführungen zur Erkrankung in Modul 3).

Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)

Der Haemo-QoL ist ein spezieller Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität bei Kindern mit Hämophilie. Der Fragebogen steht in drei Varianten spezifisch für die Altersklassen 4 – 7 (I), 8 – 12 (II) und 13 – 16 Jahre (III) zur Verfügung [38].

Validierung

Dieser Fragebogen wurde speziell für die Bestimmung der Lebensqualität von Kindern, die unter Hämophilie leiden, entwickelt [38, 39]. Die Validität und Zuverlässigkeit des Haemo-QoL wurde getestet und bestätigt [38, 40].

Operationalisierung

Der Fragebogen besteht aus den 8 – 12 Dimensionen, in Abhängigkeit von den verschiedenen Altersstufen. Die Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden/Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“ und „Behandlung“ wurden in der Altersklasse I mit insgesamt 21 Fragen evaluiert. Bei den Altersklassen II (64 Fragen) und III (77 Fragen) kamen die Dimensionen „Unterstützung“ und

„Bewältigung“ hinzu. Zusätzlich wurden in der Klasse III die Dimensionen „Zukunft“ und „Beziehung“ abgefragt.

Die Fragen konnten mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ gewertet werden. Die Antworten wurden jeweils numerischen Äquivalenten (1 – 5) zugordnet und in den jeweiligen Dimensionen zu Subscores und zu einem Total Score zusammengefasst. Dabei korreliert ein hoher Wert (Score) mit einer geringen Lebensqualität. Der Score wurde final in einen transformierten Score (Total Score) umgewandelt mit einer Skalierung von 0 – 100 %, wobei 100 % die schlechteste Lebensqualität darstellt.

Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)

Der Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) ist ein Patientenfragebogen für erwachsene Hämophilie-Patienten zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [40].

Validierung

Der Haem-A-QoL wurde speziell für die Bestimmung der Lebensqualität von erwachsenen Hämophilie-Patienten entwickelt und validiert [40-42].

Operationalisierung

Der Haem-A-QoL besteht aus zehn Dimensionen mit 46 Einzelfragen. 27 Fragen sind mit denen des Haemo-QoL identisch und erlauben somit eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Fragebögen. Damit ist gewährleistet, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Kindesalter bis in das Erwachsenenalter dokumentiert und verglichen werden kann [43].

Der Haem-A-QoL enthält die Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden/Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Behandlung“, „Sport und Freizeit“, „Arbeit und Schule“, „Bewältigung“, „Zukunft“, „Familienplanung“ und „Partnerschaft und Sexualität“.

Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig ausgefüllt und durch Fachpersonal (Prüfarzt) ausgewertet.

Die Fragen konnten mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ gewertet werden. Die Antworten wurden jeweils numerischen Äquivalenten (1 – 5) zugordnet und in den jeweiligen Dimensionen zu Subscores und zu einem Total Score zusammengefasst. Dabei korreliert ein hoher Wert (Score) mit einer geringen Lebensqualität. Der Score wurde final in einen transformierten Score (Total Score) umgewandelt mit einer Skalierung von 0 – 100 %, wobei 100 % die schlechteste Lebensqualität darstellt.

Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)

Der Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) ist ein für Hämophilie spezifischer, psychometrischer Patientenfragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern mit Hämophilie in einem Alter zwischen 5 und 18 Jahren. Der Fragebogen ist in zwei sich ergänzende Varianten aufgeteilt, den Child Self-Report Questionnaire, der durch den Patienten (das Kind) selbst ausgefüllt wird, und den Parents/Proxy Questionnaire, der zur Ergänzung von den Eltern ausgefüllt wird.

Validierung

Der CHO-KLAT wurde speziell für das Anwendungsgebiet der Hämophilie bei Kindern entwickelt (v. a. Jungen) und dafür validiert [44, 45].

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse mit denen des Haemo-QoL korrelieren [43].

Operationalisierung

Der Fragebogen ist so konzipiert, dass eine Selbsteinschätzung des jungen Patienten vorgenommen werden kann. Der von den Eltern auszufüllende Teil kann als Ergänzung genutzt werden. Der CHO-KLAT enthält insgesamt 35 Fragen. Die Aussage dieser wird in einem numerischen Gesamt-Score (Total Score) für die Lebensqualität zusammengefasst. Die Fragen beziehen sich auf die Kategorien: „Behandlung“, „körperliche Gesundheit“, „Familie“, „Zukunft“, „Gefühle“, „Verständnis für die Erkrankung“, „andere Menschen und Freunde“ und „Kontrolle über das eigene Leben“ [45].

Beide Varianten des Fragebogens, Child Self-Report Questionnaire und Parents/Proxy Questionnaire, wurden jeweils entsprechend an den Patienten selbst und an die Eltern/Pflegepersonal ausgegeben. Nur Kinder über 5 Jahre wurden berücksichtigt. Bei der Beantwortung der Fragen konnten jeweils negative bzw. positive Gewichtungen vergeben werden, denen numerische Äquivalente zugeordnet wurden: „niemals“ (numerisches Äquivalent = 1), „selten“ (numerisches Äquivalent = 2), „manchmal“ (numerisches Äquivalent = 3), „oft“ (numerisches Äquivalent = 4) und „immer“ (numerisches Äquivalent = 5). Bei negativ formulierten Fragen wurde mit einem numerischen Äquivalent von 5 für die Kategorie „niemals“ begonnen und entsprechend fortgefahren.

Bei der Beantwortung aller Fragen konnte ein maximaler Gesamt-Score von 175 Punkten erreicht werden. Die Gesamtheit der numerischen Äquivalente nach Beantwortung des Fragebogens wurde in Prozent des maximal erreichbaren Scores (100 %) ausgedrückt. Der maximal erreichbare Score wurde an die finale Anzahl der beantworteten Fragen angepasst. Mindestens 75 % (entspricht 27 Fragen) mussten beantwortet werden.

European Quality of Life-5 Dimensions Youth (EQ-5D-Y)

Der European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) ist ein Patientenfragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes [46]. Er wird zur Erfassung der Lebensqualität verwendet [47].

Validierung

Der EQ-5D ist ein validiertes, standardisiertes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes und wurde von der EuroQoL Group etabliert [47]. Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes von Hämophilie Patienten wird empfohlen, um u. a. die Behandlung zu überwachen und zu verbessern [18].

Operationalisierung

Der EQ-5D umfasst die Beurteilung von fünf Dimensionen: „Mobilität“, „allgemeine Tätigkeiten“, „Selbstversorgung“, „Schmerz/körperliche Beschwerden“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“. Die Antworten konnten in drei Schweregrade gewichtet werden: „keine Probleme“, „einige/moderate Probleme“, „extreme Probleme“ (3L) [46]. Für die Altersklasse 7 – 12 Jahre steht eine altersangepasste Version zur Verfügung, der EQ-5D-Y (European Quality of Life-5 Dimensions Youth), wobei die Fragen sprachlich an das Alter angepasst sind [48].

Zusätzlich beinhaltet der EQ-5D eine visuelle Analogskala (visual analogue scale, VAS), mit der der Patient seinen aktuellen Gesundheitsstatus aus einer Skala von 100 – 0 bewerten konnte. Dabei spiegelt 100 den besten denkbaren Gesundheitsstatus und 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitsstatus wider.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheit von Arzneimitteln, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, ist *per definitionem* patientenrelevant. Der Nachweis der Unbedenklichkeit des Arzneimittels muss im Rahmen der Zulassung desselben nachgewiesen werden.

Bei jedem Arzneimittel treten neben den erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Ereignisse (UE) auf, die im kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels stehen. Sie werden nach ihrer Häufigkeit, der Dosisabhängigkeit und auch nach der therapeutischen Konsequenz eingeteilt. Insbesondere schwerwiegende (SUE) und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen entscheiden über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln.

Die Definitionen für unerwünschte Ereignisse folgen sowohl in den Studien als auch im vorliegenden Dossier den international festgelegten Definitionen unerwünschter Ereignisse (s. folgende Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Definitionen nach ICH⁴⁵ Guidelines [49, 50] bzw. GCP-Verordnung⁴⁶ [51]

Begriff	Definition
Unerwünschtes Ereignis („Adverse event“, UE, AE)	Jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.
Nebenwirkung („Adverse Drug Reaction“, ADR)	Nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung („Serious adverse event“, SUE, SAE)	Jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Im Dossier werden aufgeführt:

- Patienten mit ≥ 1 UE,
- Studienabbrüche aufgrund von UE,
- Patienten mit ≥ 1 SUE,
- Todesfälle.

Ferner werden die UE geordnet nach System Organ Class (SOC) und UE, die bei ≥ 3 % der Patienten eintraten, dargestellt.

Die Entwicklung von Hemmkörpern gegen den substituierten Faktor IX ist die schwerwiegendste Komplikation in der Therapie der Hämophilie B [8, 33]. Nach der Ausbildung von Hemmkörpern kann es zu Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen der Hämophilie B-Patienten kommen, die Konsequenzen für Lebensqualität, Therapie und Therapiesicherheit haben können. Die Hemmkörperbildung mit dem Risiko von unkontrollierbaren Blutungen sowie Invalidität und vorzeitigem Tod einher und stellt für die Behandlung eine Herausforderung dar [52].

Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Validierung

Die Auswertungen des Endpunktes wurden in allen Studien gemäß internationaler Standards erfasst.

⁴⁵ ICH = International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

⁴⁶ GCP = Good Clinical Practice

Operationalisierung

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde nach Häufigkeit geordnet und mittels System Organ Class (SOC) und Preferred Term des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 15.0) klassifiziert. Alle UE und SUE wurden in der eCRF aufgezeichnet. Die Patienten mit therapiebedingten UE und therapiebedingten SUE wurden nach der Anzahl und Prozentzahl an Patienten, bei denen dieses UE auftrat, aufgelistet. Zudem erfolgte eine Einteilung nach Schweregrad („mild“, „moderat“ und „schwer“).

Ereignisse nach Überdosierungen wurden nicht dargestellt, es sei denn, sie wurden als UE klassifiziert. Des Weiteren wurden Blutungsepisoden nicht unter UE gezählt, es sei denn sie wurden als solches klassifiziert. Todesfälle wurden als SUE klassifiziert.

Unerwünschter Ereignisse wurden ab der ersten Applikation von Eftrenonacog alfa bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe von Eftrenonacog alfa aufgezeichnet.

Jedes SUE, von Beginn der Einwilligungserklärung bis Studienende bzw. bis zu 30 Tage (+ 7 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis, wurde erfasst. Jedes SUE wurde nachverfolgt, auch über die Studiendauer hinaus.

Als SUE von besonderem Interesse wurden

- Hemmkörperbildung,
- Entwicklung eines thrombotischen Ereignisses, dass mit der Verabreichung von Eftrenonacog alfa assoziiert werden kann,
- allergische Reaktion (Typ 2, 3 oder 4) und
- Verdacht auf Transmission infektiöser Agenzien durch die Behandlung

berichtet.

Hemmkörperentwicklung

Für die Quantifizierung der Hemmkörpertiter wurde der Nijmegen-Bethesda Assay als standardisierte Methode verwendet (55).

Validierung

Der Test auf Hemmkörper ist entsprechend der der EMA-Leitlinie „Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ ein unverzichtbarer Aspekt der klinischen Untersuchung von Faktor-IX-Präparaten [8].

Die EMA empfiehlt die Bestimmung des Hemmkörpertiters mittels Nijmegen-Bethesda Assay sowohl für Zulassungsstudien als auch für Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet [53]. Der zur Bestimmung verwendete

Nijmegen-Bethesda Assay ist eine spezifische Quantifizierungsmethode für Hemmkörper. Seine Spezifität und Zuverlässigkeit konnte gezeigt werden [54-56].

Operationalisierung

Die Bestimmung von Hemmkörpern mittels Nijmegen-Bethesda Assay erfolgte Baseline und bei jeder Visite. Die Proben wurden in einem Zentrallabor ausgewertet. Als Hemmkörper-positiv wurden Patienten mit einem Titer $\geq 0,6$ Bethesda Units (BU)/ml bewertet. Dabei ist 1 BU definiert als die Menge an Hemmkörper, die 50 % einer I.E. an Faktor IX in normalem Plasma neutralisiert.

Bei dem Auftreten von Titern $\geq 0,6$ BE/ml und $< 5,0$ BE/ml wurden diese als „niedrig“, bei Titern $\geq 5,0$ BE/ml als „hoch“ eingestuft. Die Bestimmung erfolgte nach einer Wash-out Phase von 48 h. Bei positiven Befunden mussten diese mit einer zweiten Probe innerhalb der folgenden zwei bis vier Wochen bestätigt werden.

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 Effekten⁴⁷ 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 verwendet⁴⁸ werden.

⁴⁷ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁴⁸ 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.

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 Heterogenität⁴⁹ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie B-LONG und Kids B-LONG durch Durchführung von Metaanalysen erfolgte nicht.

In die Studien B-LONG und Kids B-LONG wurden Jugendliche und Erwachsene auf der einen Seite (B-LONG) und Kinder unter 12 Jahren auf der anderen Seite (Kids B-LONG), damit sind die Studienpopulationen zu unterschiedlich, um eine Zusammenfassung zu rechtfertigen.

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.

B-LONG

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (annualisierte Blutungsrate) durchgeführt:

⁴⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

- Auswertung und Einschluss aller durch den Patienten berichteten Blutungen
- Auswertung unter Ausschluss aller Patienten mit größeren Protokollverletzungen, die möglicherweise eine Verzerrung des Ergebnisses des primären Endpunktes bedingen
- Auswertung der letzten 6 Monate in der Studie für Patienten, die mindestens 9 Monate beobachtet wurden, sowie der letzten 3 Monate für Patienten, die mindestens 6 Monate beobachtet wurden
- In den Gruppen 1 und 2, Auswertung nach Compliance in Bezug auf das verwendete Prophylaxe-Therapie regime nach Dosis ($< 80\%$; $\geq 80\%$) bzw. Intervall ($< 80\%$; $\geq 80\%$) und insgesamt ($< 80\%$; $\geq 80\%$)

Kids B-LONG

Für den wesentlichen Wirksamkeitsendpunkt „Annualisierte Blutungsraten“ wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Auswertung unter Ausschluss aller Patienten mit größeren Protokollverletzungen, die möglicherweise eine Verzerrung des Ergebnisses des primären Endpunktes bedingen
- Auswertung der letzten 6 Monate in der Studie für Patienten, die mindestens 9 Monate beobachtet wurden, sowie der letzten 3 Monate für Patienten, die mindestens 6 Monate beobachtet wurden
- Auswertung nach Compliance in Bezug auf das verwendete Prophylaxe-Therapie regime nach Dosis ($< 80\%$; $\geq 80\%$) bzw. Intervall ($< 80\%$; $\geq 80\%$) und insgesamt ($< 80\%$; $\geq 80\%$)
- Auswertung der Patienten, die während der Periode der Wirksamkeitsbewertung in ihrer Alterskohorte blieben
- Auswertung unter Berücksichtigung von Patienten, die während der Wirksamkeitsbewertung das 6. Lebensjahr erreichten in der Alterskohorte der 6 - < 12 Jährigen und unter Ausschluss der Patienten, die im Verlauf der Studie das 12. Lebensjahr erreichten

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.

Zur Bewertung des Nutzens- und des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa wurden die folgenden Studien herangezogen:

- B-LONG
- Kids B-LONG
- B-YOND

Es handelt sich in allen drei Fällen um unkontrollierte, einarmige Studien. Es wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt, da in den vorliegenden Studien Eftrenonacog alfa kein aktiver Komparator gegenübergestellt wurde.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen lassen den Effektmodifikator

- Geschlecht

unberücksichtigt, da in den Studien ausnahmslos männliche Patienten eingeschlossen worden sind.

Der potenzielle Effektmодifikator

- Alter

wurde bei der Studiendurchführung bereits berücksichtigt, indem für die verschiedenen Altersgruppen getrennte Studien (B-LONG und Kids B-LONG) durchgeführt wurden. Die Ergebnisse der Studie mit pädiatrischen Patienten sind durchgehend für die zwei Alterskohorten

- < 6 Jahre und
- 6 – < 12 Jahre

getrennt dargestellt.

In den folgenden Tabellen Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19 sind die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen gelistet, es handelt sich um *a priori* geplante Auswertungen.

B-LONG

Tabelle 4-18: Subgruppenanalysen der Studie B-LONG

Merkmal	Subgruppen	Endpunkt	<i>A priori</i> festgelegt (ja/nein)
B-LONG			
Vorgegangenes Therapieregime	prophylaktisch, episodisch (nach Bedarf)	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Krankheitsschwere bzw. - stadium	Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 – 11 • 12 – 23 • 24 – 35 • ≥ 36 	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Gelenkbeteiligung	Anzahl der „Zielgelenke“ zum Baseline-Zeitpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • 0 • \leq Median • $>$ Median 	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Alter	Nach Altersgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • 12 – 17 Jahre • 18 – 64 Jahre • ≥ 65 Jahre 	Annualisierte Blutungsepisoden, Unerwünschte Ereignisse	ja
BMI (Body Mass Index)	Nach Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • $< 30 \text{ kg/m}^2$ 	Unerwünschte Ereignisse	ja

Merkmal	Subgruppen	Endpunkt	A priori festgelegt (ja/nein)
B-LONG			
	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 		
HIV/HCV-Status	Nach Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • HIV und/oder HCV • weder HIV noch HCV 	Unerwünschte Ereignisse	ja
Region	Nach Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Europa • Nordamerika • Andere 	Unerwünschte Ereignisse	ja

Kids B-LONG

Tabelle 4-19: Subgruppenanalysen der Studie Kids B-LONG

Merkmal	Subgruppen	Endpunkt	A priori festgelegt (ja/nein)
Kids B-LONG			
Vorangegangenes Therapieregime	prophylaktisch, episodisch (nach Bedarf)	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Krankheitsschwere bzw. – stadium/ Blutungshistorie	Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 – 5 • 6 – 10 • >10 	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Gelenkbeteiligung	Anzahl der „Zielgelenke“ zum Baseline-Zeitpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • 0 • \leq Median • $>$ Median 	Annualisierte Blutungsepisoden	ja

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 möglich⁵⁰. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter

⁵⁰ 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.

Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁵¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁵² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“⁵³, 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 ist⁵⁴.

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 untersuchen⁵⁵.

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.*

⁵¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁵² Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

⁵³ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

⁵⁴ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

⁵⁵ 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.

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

Es konnten keine RCT als Basis für die Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche identifiziert werden.

„Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar“ (s. grauer Kasten). Daten, die zur Durchführung einer validen Analyse herangezogen werden konnten, konnten nicht identifiziert werden.

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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.

Die Angaben in Tabelle 4-20 ist zum 01.06.2016 aktuell.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-20 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Da der pharmazeutische Unternehmer keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt hat und somit in Tabelle 4-20 keine Studien aufgeführt sind, sind auch in Tabelle 4-21 keine nichtberücksichtigten Studien gelistet.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

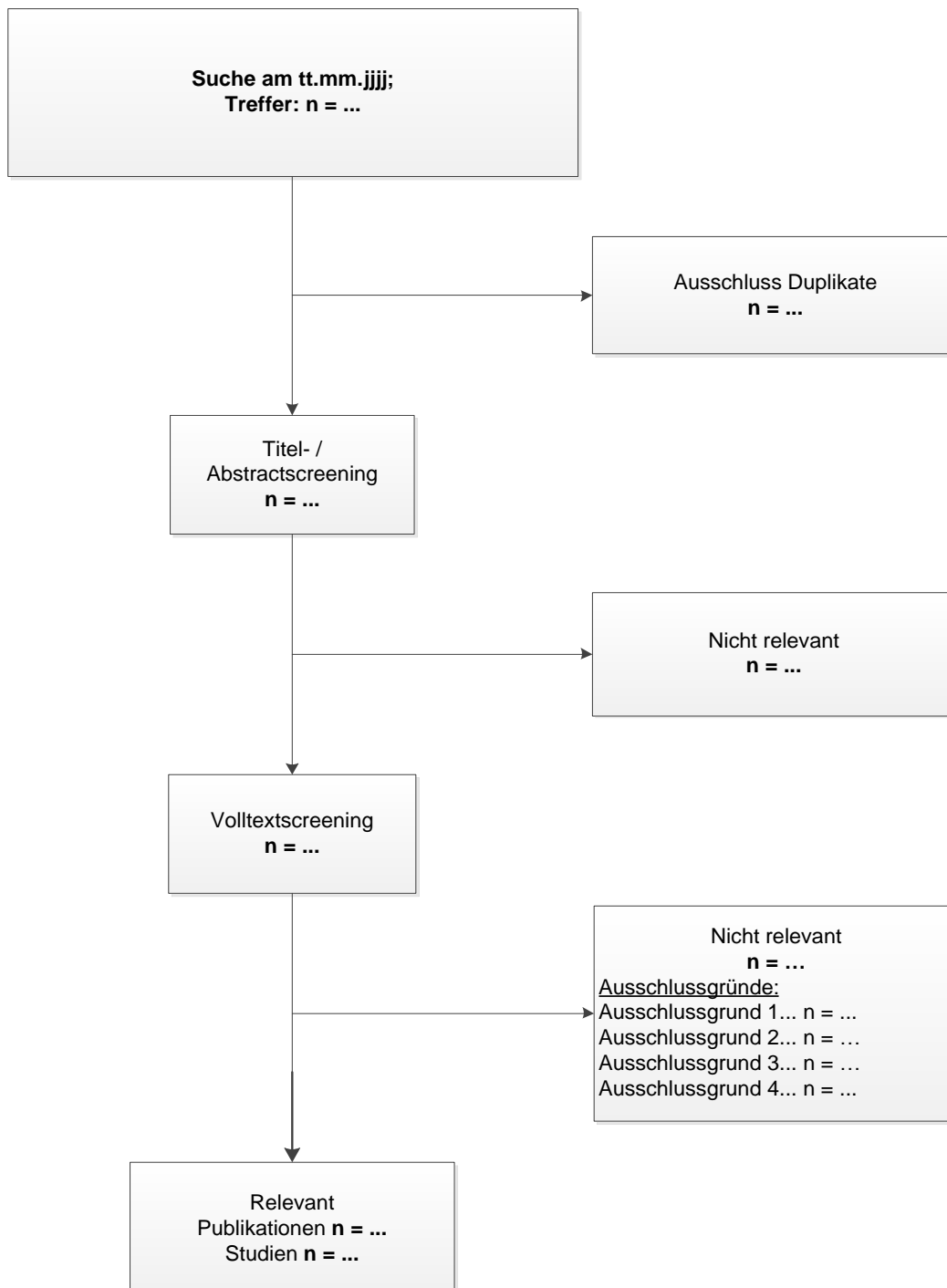


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

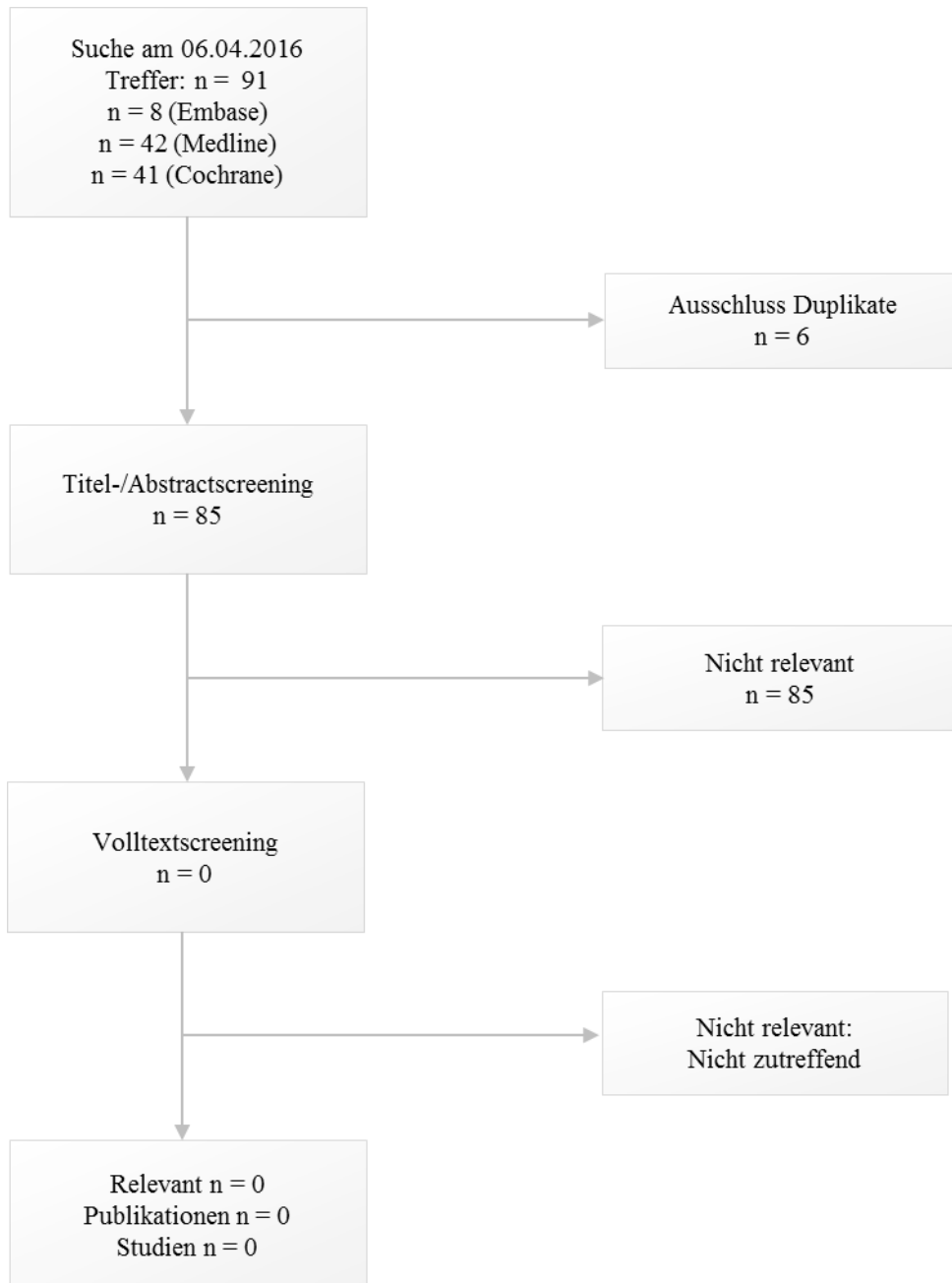


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es konnten über die bibliografische Literaturrecherche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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 4-20) 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 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Es konnten über die Suche in Studienregistern keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-22 ist zum 06.04.2016 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 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Ergebnis der Informationsbeschaffung: Es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert 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.

Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend, es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-29: 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend, es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend, es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend, es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend, es werden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT durchgeführt.

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 auf Basis von RCT 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 4-32: 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 4-33: 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 auf Basis von RCT durchgeführt.

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

Tabelle 4-34: 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 4-35: 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 auf Basis von RCT 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 4-36: 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 auf Basis von RCT 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 auf Basis von RCT 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 auf Basis von RCT 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, nicht vergleichende randomisierte Studien werden nicht zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa 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 4-37: 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, nicht randomisierte vergleichende Studien werden nicht zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa 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 4-38: 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 4-39: 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, nicht randomisierte vergleichende Studien werden nicht zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa 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, vergleichende nicht randomisierte Studien werden nicht zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa 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, nicht randomisierte vergleichende Studien werden nicht zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa 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 in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellte Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitteln lieferte keine Treffer. Daher sind weder in Abschnitt 4.3.1 Ergebnisse dargestellt, noch liegen

Daten aus RCT vor, die die Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche erlauben (keine Daten in Abschnitt 4.3.2.1).

Darüber hinaus liegen keine nicht randomisierten kontrollierten Studien vor, die das zu bewertende Arzneimittel (Eftrenonacog alfa) mit einem anderen aktiven Komparator oder Placebo vergleichen (keine Daten in Abschnitt 4.3.2.2).

Nicht randomisierte Studien, in denen Eftrenonacog alfa in verschiedenen Therapieregimes und bei verschiedenen Altersgruppen untersucht wird, werden im vorliegenden 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

Nachfolgend⁵⁶ sollen alle pivotalen Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle pivotalen Studien, 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 Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus

⁵⁶ Kursiver Text zu den Anforderungen der Studiendarstellung ist weitestgehend aus Abschnitt 4.3.1.1.1 übernommen, die einzige Anpassung bezieht sich auf die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien in Abschnitt 4.3.1.1.1, die im vorliegenden Abschnitt nicht mehr gegeben ist.

(abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-40: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
B-LONG (NCT01027364, 2009-014295-21, 998HB102)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 52 Wochen \pm 1 Woche ^a	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (fixes Intervall) Gruppe 2: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (individualisiertes Intervall) Gruppe 3: Eftrenonacog alfa; Bedarfsbehandlung Gruppe 4: Eftrenonacog alfa; Perioperatives Management
Kids B-LONG (NCT01440946, 2011-003076-36, 9HB02PED)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 50 Wochen \pm 1 Woche (oder bis zu 50 EDs, wenn dies vor Woche 50 erreicht war)	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (Start mit 50 - 60 I.E./kg, Maximum 100 I.E./kg, maximal 2x pro Woche) Dosierung nach Bedarf für das perioperative Management.
B-YOND (NCT01425723, 2011-003075-11, 9HB01EXT)	ja	ja	laufend	Bis zu 4 Jahre	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (fixes Intervall) Gruppe 2: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (individualisiertes Intervall) Gruppe 3: Eftrenonacog alfa; Modifizierte

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Prophylaxe Gruppe 4: Eftrenonacog alfa; Bedarfsbehandlung
PUPs B-LONG (NCT02234310, 2013-003629- 27, 998HB303)	nein	ja	laufend	Ca. 3 Jahre	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (empfohlene Startdosis 50 I.E./kg, 1x pro Woche)
SYN-FIXFc-07- 001 (NCT00716716)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 45 Tage	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa (6 i. v. verabreichte Dosierungen: 1, 5, 12,5, 25, 50 und 100 I.E./kg)

^a123 Patienten waren in die Studie eingeschlossen, 115 dieser Patienten wurden mindestens 26 Wochen behandelt, 56 Patienten mindestens 52 Wochen

Wie in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben hat der pharmazeutische Unternehmer keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Dies ist auf die Seltenheit der Erkrankung, die Art der Therapie (Substitutionstherapie) und die bestehenden langjährigen Erfahrungen mit konventionellen Faktor-IX-Präparaten im Anwendungsgebiet zurückzuführen:

- Es ist davon auszugehen, dass es in Deutschland weit weniger als 1.000 substituierungspflichtige Hämophilie-B-Patienten gibt (s. Modul 3.2, Zielpopulation von Eftrenonacog alfa sind 580 – 660 Patienten).
- Es handelt sich bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa um die Substitution des fehlenden oder mangelnden körpereigenen Gerinnungsfaktors IX. Die grundsätzliche Wirkungsweise und die Wirksamkeit sind bekannt.

Diese beiden Aspekte zusammengenommen – die Seltenheit der Erkrankung und die Art der Therapie – führen dazu, dass von der Zulassungsbehörde (EMA) nur einarmige Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit eines Faktor-IX-Produktes gefordert werden.

Die EMA fordert für die Zulassung ein Studienprogramm, das geeignet ist, eine valide Einschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles eines neuen Arzneimittels zu erlauben. Das vom pU durchgeführte Studienprogramm mit den in Tabelle 4-40 aufgeführten Studien **entspricht** diesen Anforderungen, die in der EMA-Leitlinie „Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ detailliert ausgeführt sind [8].

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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.

Die Angaben in Tabelle 4-40 sind zum 19.04.2016 aktuell.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-40 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ⁵⁷
PUPs B-LONG (NCT02234310, 998HB303)	Laufende Studie (keine Ergebnisse verfügbar)
SYN-FIXFc-07-001 (NCT00716716)	Studiendauer zu kurz

Auch bei der B-YOND-Studie handelt es sich um eine laufende Studie, es liegt jedoch ein abgeschlossener Interimsbericht vor [57], so dass Daten dieser Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

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.

⁵⁷ PUPs B-LONG befindet sich noch in der Rekrutierungsphase (Stand: Februar 2016). Auch bei B-YOND handelt es sich um eine laufende Studie, es liegen allerdings Daten aus einer Interimsanalyse vor, so dass diese Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

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

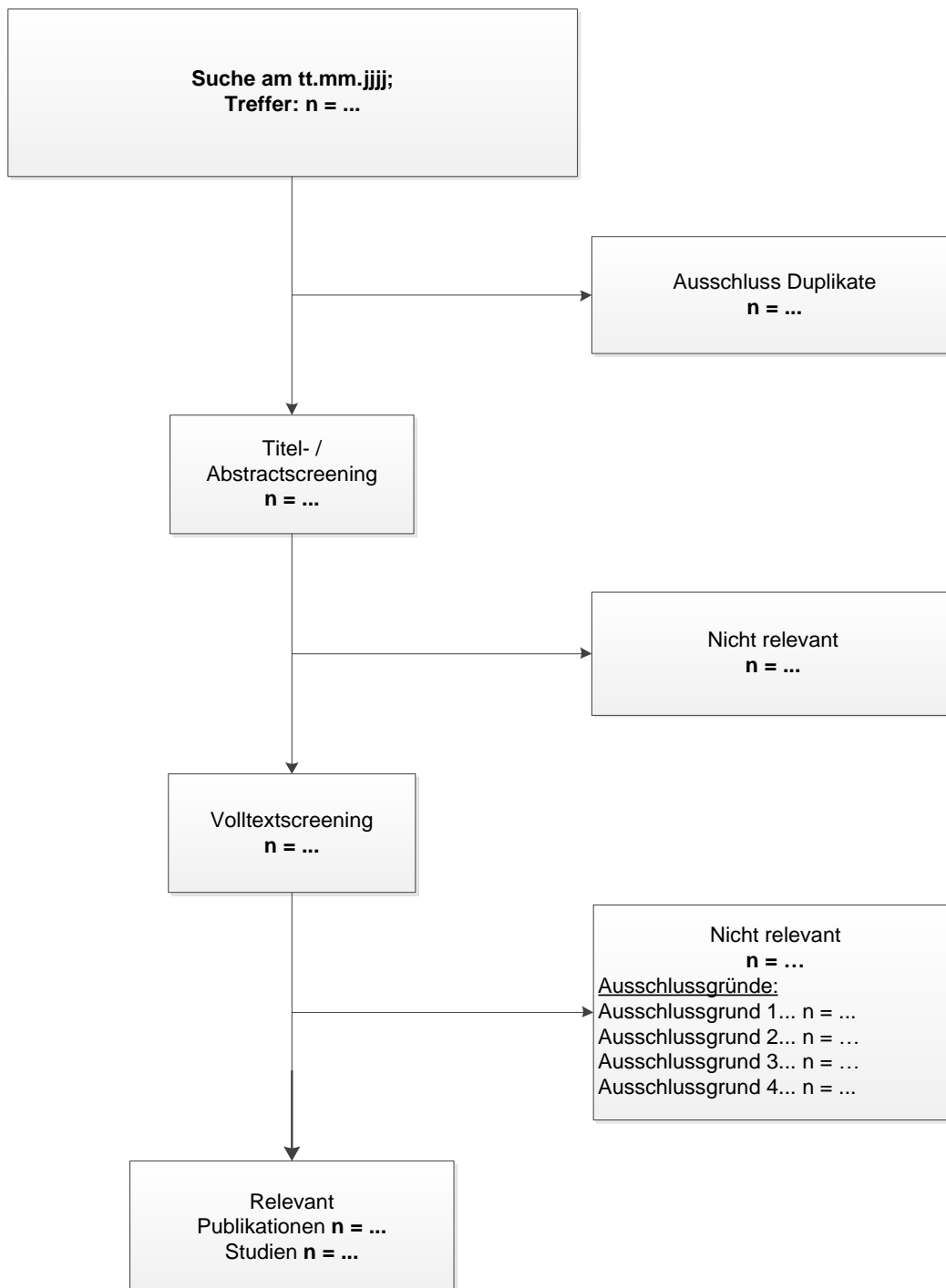


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

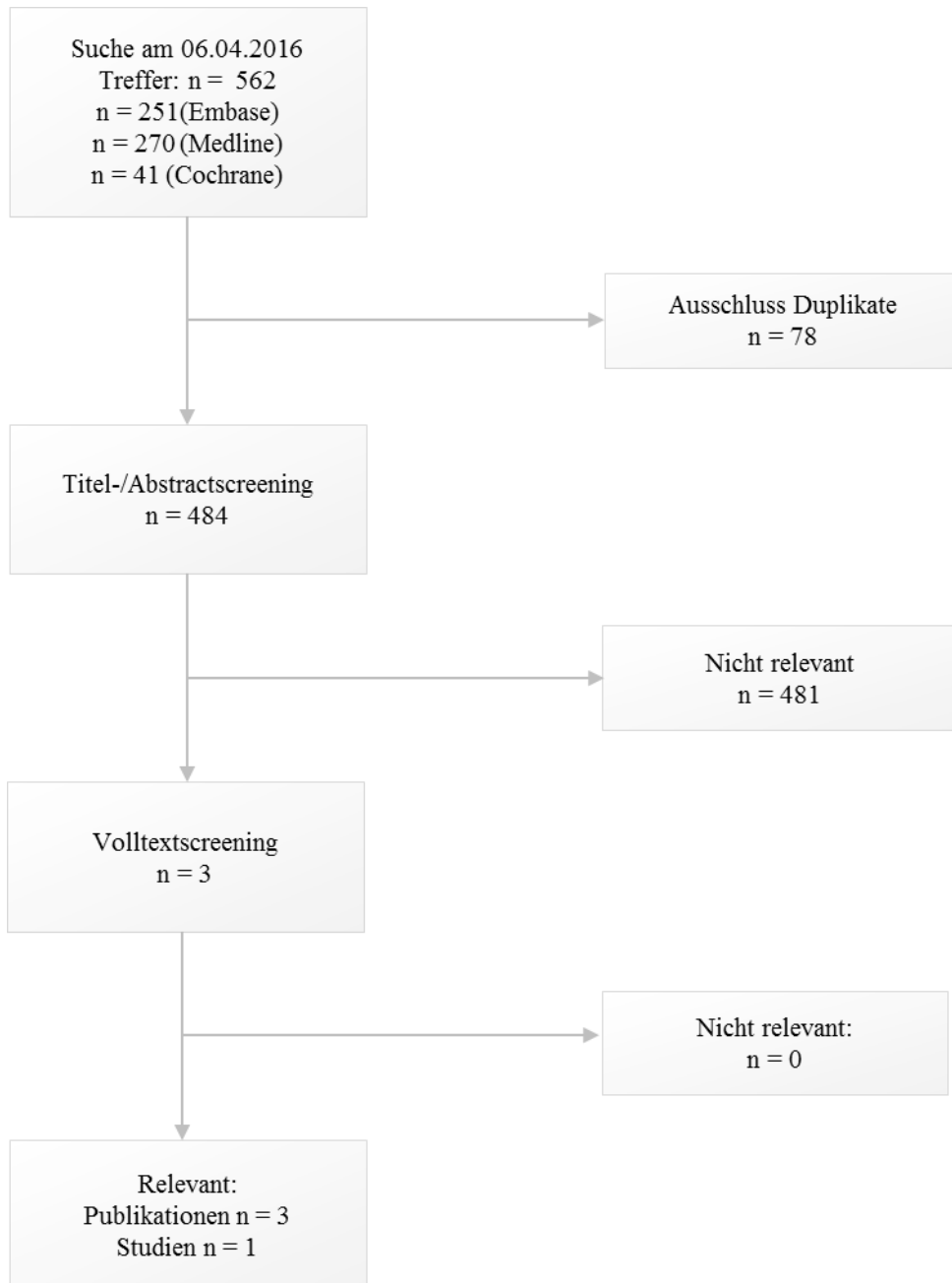


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Selektion der Treffer erfolgte nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Für die Recherche wurde jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Clinical Trials gesucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Über die bibliografische Literaturrecherche konnten 3 Publikationen von Daten der pivotalen Zulassungsstudie B-LONG identifiziert werden (s. auch Studien des pharmazeutischen Unternehmers unter Abschnitt 4.3.2.3.1.1):

- Powell et al. 2013 [58]
- Powell et al. 2015a [59]
- Powell et al. 2015b [60]

Weitere relevante Studien und/oder Publikationen konnten nicht identifiziert werden.

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 4-20) 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 4-42: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
B-LONG (NCT01027364, 2009-014295-21, 998HB102)	clinicaltrials.gov [61] EU Clinical Trials [62] PharmNet.Bund [63] ICTRP [64]	ja	ja	abgeschlossen
Kids B-LONG (NCT01440946, 2011-003076-36, 9HB02PED)	clinicaltrials.gov [65] EU Clinical Trials [66] ICTRP [67]	ja	nein	abgeschlossen
B-YOND (NCT01425723,	clinicaltrials.gov [68] EU Clinical Trials	ja	nein	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
2011-003075-11, 9HB01EXT)	[69] PharmNet.Bund [70] ICTRP [71]			
PUPs B-LONG (NCT02234310, 2013-003629-27, 998HB303)	clinicaltrials.gov [72] EU Clinical Trials [73] PharmNet.Bund [74] ICTRP [75]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Es konnten über die Suche in Studienregistern keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden. Die identifizierten Studien decken sich mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmens, die unter 4.3.2.3.1.1 gelistet sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 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 Tabelle 4-42 ist zum 06.04.2016 aktuell.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool

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 4-43: Studienpool – für die Nutzenbewertung relevante Studien (Studien 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						
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)						
B-LONG	ja	ja	nein	ja [76]	ja [61-64]	ja [58-60]
Kids B-LONG	ja	ja	nein	ja [77]	ja [65-67]	nein
B-YOND	ja	ja	nein	ja [57]	ja [68-71]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendes ign <RCT, doppelblind d/einfach verblindet/ offen, parallel/cro ss-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobacht ung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)						
B- LONG	open-label, parallel	männliche Patienten mit schwerer Hämophilie B (≤ 2 I.E./kg), ≥ 12 Jahre, vorbehandelt mit mindestens 100 Injektionen Faktor-IX	Gruppe 1; wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (n = 63) Gruppe 2; individualisierte Prophylaxe (Intervall) (n = 29) Gruppe 3; Bedarfsbehandlung (n = 27) Gruppe 4; perioperatives Management (n = 12)	52 Wochen ± 1 Woche oder Erreichen von 50 EDs	International (Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Japan, Neu Seeland, Russland, Südafrika, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA) 01/2010 – 07/2012	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Blutungsepisoden (spontan und traumatisch) pro Patient und annualisiert über die Studiendauer • Klinisch bemerkbare Änderungen im Vergleich zum Baseline-Wert bei Laborwerten und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen inklusive der Bildung von Hemmkörpern. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei Blutungsepisoden • Eftrenonacog alfa-Verbrauch pro Patient und Jahr • Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Arzt • Wöchentliche Dosis/Injektion in Gruppe 1 • Dosisintervall für Patienten in Gruppe 2 • Anzahl von annualisierten spontanen Blutungsepisoden (Gelenk, Gewebe,

Muskel) pro Patient.

- Anzahl von annualisierten Gelenkblutungen (spontan und traumatisch) pro Patient.
- Zeit von der letzten Injektion bis zur Blutungsepisode
- Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die benötigt wird, um eine Blutung zu stoppen
- Lebensqualität (QoL) gemessen mit Haem-A-QoL Fragebögen in Gruppen 1 und 2
- Inzidenz an unerwünschten Ereignissen

Gruppe 4 (Perioperatives Management)

- Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg
- Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des chirurgischen Eingriffes benötigt wurden
- Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffes
- Anzahl an benötigten Transfusionen während des chirurgischen Eingriffes

Sequential PK-Subgruppe

- Maximale Aktivität/ Konzentration (A_{\max}/C_{\max})
- Halbwertszeit ($t_{1/2}$)
- Verteilungsvolumen (V_d)
- Fläche unter der Kurve (AUC)
- Mittlere Verweilzeit (MRT)
- In-vivo-Recovery (Wiederfindungsrate)
- Inkrementelle Recovery (berechnet aus der

						FIX-Recovery/Eftrenonacog alfa-Konzentration-Daten) <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Erreichen einer Aktivität von 1% über dem Baseline-Wert • Clearance (CL)
Kids B-LONG	open-label, parallel	Vorbehandelte Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie B (≤ 2 I.E./kg), < 12 Jahre	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (Start mit 50-60 I.E./kg, Maximum 100 IU/kg, maximal 2x pro Woche), n = 30 Dosierung nach Bedarf für das perioperative Management, n=2 (nur kleinere Eingriffe)	ca. 50 Wochen (mindestens 50 EDs)	International (Australien, Irland, Niederlande, Südafrika, Vereinigtes Königreich, USA) 06/2012 – 11/2014	Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Hemmkörpern Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen pro Patient • Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsereignisse (4-Punkte-Bewertungsskala) • Totaler annualisierter Verbrauch für die Prophylaxe pro Patient • Totaler annualisierter Verbrauch für die Behandlung auftretender Blutungen pro Patient • Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zu einer Blutungsereignisse • Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die für die Behandlung einer Blutungsereignisse benötigt wurden • Inzidenz an unerwünschten Ereignissen <i>PK-Endpunkte</i> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität/ Konzentration (A_{max}/C_{max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Verteilungsvolumen (V_d)

						<ul style="list-style-type: none"> • Fläche unter der Kurve, Dosis-angepasst (DNAUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • Inkrementelle Recovery (berechnet aus der FIX-Recovery/Eftrenonacog alfa-Konzentration-Daten) • Clearance (CL)
B-YOND	open-label, parallel	Patienten, die vorab an der B-LONG oder Kids B-LONG-Studie oder einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben	Insgesamt wurden 93 Patienten, die vormals an der Studie B-LONG teilnahmen, und 23 Patienten, die vormals an der Studie Kids B-LONG teilnahmen, eingeschlossen und wurden wie folgt mit Eftrenonacog alfa behandelt: <ul style="list-style-type: none"> • Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (alle Altersgruppen): ca. 20 I.E./kg – 100 I.E./kg einmal wöchentlich. Die Dosierung basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet • Individualisierte Prophylaxe (Intervall): ca. 100 I.E./kg alle 8 – 16 Tage oder zweimal pro Monat. Das Dosierungsintervall basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der 	100 EDs Eftrenonacog alfa	International 18 Länder (Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Polen, Schweden, Kanada, USA, Australien, Brasilien, China, Japan, Südafrika, Irland, Niederlande, Hong Kong, Indien)	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Hemmkörpern <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen pro Patient • Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient • Anzahl an Expositionstagen pro Patient und Jahr • Verbrauch an Eftrenonacog alfa als Gesamtdosis pro kg pro Patient pro Jahr • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsereignissen (4-Punkte-Bewertungsskala) • Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Arzt • Inzidenz an unerwünschten Ereignissen <p><i>Endpunkte zur Bewertung von chirurgischen Eingriffen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg • Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der

<p>ursprünglichen Studie beobachtet</p> <ul style="list-style-type: none">• Modifizierte Prophylaxe: Wenn durch die beiden oben genannten Dosierungsmöglichkeiten eine optimale Prophylaxe des Patienten nicht erreicht werden konnte, konnte der Behandler das Dosierungsschema weiter anpassen. Eine solche Anpassung erforderte eine Konsultation des klinischen Monitors• Bedarfsbehandlung: Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Level zu wählen. <p>Patienten, die 12 Jahre alt oder älter waren, dürfen in der Studie nach Entscheidung des Arztes von einem prophylaktischen Therapieregime zu einer reinen Bedarfsbehandlung wechseln und umgekehrt.</p>	<p>Hämostase während des chirurgischen Eingriffes benötigt wurden</p> <ul style="list-style-type: none">• Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffes• Anzahl an benötigten Transfusionen während des chirurgischen Eingriffes
---	--

Patienten unter 12 Jahren
bekommen ohne die
Möglichkeit eines Wechsels
ein Prophylaxe-
Therapieregime
verschrieben.

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – eingeschlossene Studien

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)					
B- LONG	<p>Gruppe 1; wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (50 I.E./kg 1x pro Woche, Anpassung der Dosis möglich)</p> <p><u>Detailbeschreibung:</u> Die Probanden werden in 2 Subgruppen unterteilt <i>1. Gruppe „Sequential PK“</i> PK-Profil: a) Baseline PK für BeneFIX® b) Baseline PK für Eftrenonacog alfa c) Wiederholte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa zum Zeitpunkt Woche 26 Alle Probanden der Gruppe 1 werden für 52 Wochen (± 1 Woche) mit Eftrenonacog alfa behandelt. Probanden erhalten eine einzelne</p>	<p>Gruppe 2; individualisierte Prophylaxe (Intervall) (100 I.E./kg alle 10 Tage, Anpassung des Intervalls möglich)</p> <p><u>Detailbeschreibung:</u> Die Probanden wurden insgesamt 26 Wochen (ca. 50 EDs) in der Studie mit Eftrenonacog alfa behandelt. Eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 100 I.E./kg wird intravenös über 10 (± 2) min verabreicht. Die Probenahme zur Bestimmung des PK-Profiles findet über bis zu 336 Stunden (Tag 14) statt. Nach einer Washout-Phase von mindestens 336 Stunden, wird die PK-Bestimmung wiederholt. Nach der PK-Bestimmung werden die Probanden initial entweder mit 100</p>	<p>Gruppe 3; Bedarfsbehandlung</p> <p>Probanden in Gruppe 3 bekommen nach Bedarf Eftrenonacog alfa für bis zu 52 (± 1) Wochen.</p> <p>Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Level zu wählen. Empfohlene Zielspiegel liegen zwischen 20 und 100 I.E./dl [34].</p>	<p>Gruppe 4; Perioperatives Management</p> <p>Die individuelle Dosierung für die Behandlung zur chirurgischen Prophylaxe war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Eingriffs und ggf. FIX-Level zu wählen. Empfohlene Zielspiegel liegen zwischen 30 – 60 I.E./dl bei kleineren Eingriffen und zwischen 80 – 100 I.E./dl bei größeren Eingriffen [34].</p>	<p>s. Angaben bei den Beschreibungen der einzelnen Therapiearme</p>

<p>intravenöse Dosis BeneFIX® (50 I.E./kg) über 10 (± 2 min) gefolgt von einer 4tägigen Probenahme für PK-Bestimmung. Jeder Proband erhält anschließend eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 I.E./kg über 10 (± 2) min gefolgt von einer 10tägigen Probenahme für die PK-Bestimmung.</p> <p>Nach Abschluss der sequentiellen PK-Probenahme fahren die Probanden zwischen den Visiten mit einer wöchentlichen Applikation von Eftrenonacog alfa fort, entweder mit einer Dosis von 50 I.E./kg oder einer abweichenden Dosis, die durch die Baseline-PK-Bestimmung definiert worden war.</p> <p>Zu Woche 26 wurde die PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa mit einer einzelnen intravenösen Dosis (50 I.E./kg) wiederholt. Danach kehren die Patienten zu ihrer wöchentlichen Applikation zurück bis insgesamt 52 (± 2) Wochen Behandlung erreicht sind, so dass die</p>	<p>I.E./kg alle 10 Tage oder einem individuell aus der PK-Bestimmung abgeleiteten Intervall behandelt, dass so ausgerichtet ist, dass ein Ziel-Talspiegel von 1-3 % oberhalb des Baseline-Wertes für bis zu 50 EDs nicht unterschritten wird.</p>			
---	---	--	--	--

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

	<p>Patienten mindestens 50 EDs in der Studie erfahren.</p> <p><i>2. Gruppe „Non-sequential PK“</i></p> <p>Für diese Patienten findet zur eine gekürzte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa statt. Die Patienten erhalten eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa zu 50 I.E./kg über 10 (± 2) min gefolgt von einem gekürzten 10tägigen Probenahmezeitraum. Anschließend nehmen die Patienten Eftrenonacog alfa in einwöchigen Intervallen mit einer Dosis von 50 I.E./kg oder der Dosis, die über die Baseline-Bestimmung definiert worden ist. Diese Behandlung erfolgt bis zu 52 (± 1) Wochen.</p>				
<p>Kids B-LONG</p>	<p>Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa; Dosierungsregime zum Studienbeginn: 50 – 60 I.E./kg einmal wöchentlich</p> <p>Alle eingeschlossenen Probanden durchliefen auch eine sequentielle Untersuchung der</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Perioperatives Management; Dosierung von Eftrenonacog alfa nach Bedarf</p> <p>Chirurgische Eingriffe während der Studie waren unter der Voraussetzung erlaubt, dass die Pharmakokinetik-Bewertung abgeschlossen</p>	<p>-</p>

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

	<p>Pharmakokinetik-Profile von Eftrenonacog alfa und dem vor Studienbeginn verwendeten Faktor-IX-Präparat, vor der Pharmakokinetik-Untersuchung fand eine Washout-Phase statt.</p> <p>Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Level zu wählen. Empfohlene Zielspiegel liegen zwischen 20 und 100 I.E./dl [34].</p>			<p>war und der Patient mindestens 3 EDs erhalten hatte, ohne dass Sicherheitsbedenken aufgetreten sind.</p> <p>Empfohlene Zielspiegel liegen zwischen 30 – 60 I.E./dl bei kleineren Eingriffen und zwischen 80 – 100 I.E./dl bei größeren Eingriffen [34].</p>	
<p>B-YOND</p>	<p>Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (alle Altersgruppen): ca. 20 I.E./kg – 100 I.E./kg einmal wöchentlich. Die Dosierung basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet</p>	<p>Individualisierte Prophylaxe (Intervall): ca. 100 I.E./kg alle 8 – 16 Tage oder zweimal pro Monat. Das Dosierungsintervall basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet</p>	<p>Modifizierte Prophylaxe: Wenn durch die beiden oben genannten Dosierungsmöglichkeiten eine optimale Prophylaxe des Patienten nicht erreicht werden konnte, konnte der Behandler das Dosierungsschema weiter anpassen. Eine solche Anpassung erforderte eine Konsultation des klinischen Monitors</p>	<p>Bedarfsbehandlung: Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Level zu wählen. Empfohlene Zielspiegel liegen zwischen 20 und 100 I.E./dl [34].</p>	<p>Perioperatives Management: Die individuelle Dosierung für die Behandlung zur chirurgischen Prophylaxe war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Eingriffs und ggf. FIX-Level zu wählen. Empfohlene Zielspiegel liegen zwischen 30 – 60 I.E./dl bei kleineren Eingriffen und zwischen 80 – 100 I.E./dl bei größeren Eingriffen [34].</p>

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-LONG– Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B-LONG	Gruppe 1: Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe	Gruppe 2: Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Gruppe 3: Bedarfs- behandlung	Gruppe 4: Perioperatives Management
N	63	29	27	12
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	28 (12; 71)	33 (12; 62)	36 (14; 64)	34,5 (17; 61)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	70,2 (45,2; 186,7)	76,0 (50,0; 128,0)	65,0 (45,0; 91,7)	65,0 (47,9; 100,5)
BMI [kg/m ²] Median (Min; Max)	24,3 ^a (16,3; 49,6)	25,7 (18,6; 36,6)	24,2 (15,2; 29,4)	22,9 (18,3; 32,8)
Ethnische Gruppe N (%)				
hellhäutig	41 (65,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	6 (50,0)
dunkelhäutig	7 (11,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	2 (16,7)
asiatischer Abstammung	7 (11,1)	7 (24,1)	14 (51,9)	2 (16,7)
indianisch oder aus Alaska	0	0	1 (3,7)	0
andere	8 (12,7)	2 (6,9)	0	2 (16,7)
Geographisch Lage N (%)				
Europa	21 (33,3)	12 (41,4)	2 (7,4)	3 (25,0)
Nord-Amerika	18 (28,6)	7 (24,1)	11 (40,7)	4 (33,3)
Andere	24 (38,1)	10 (34,5)	14 (51,9)	5 (41,7)
Faktor-IX-Level N (%)				
< 1 I.E./dl	50 (79,4)	22 (75,9)	26 (96,3)	9 (75,0)
1-2 I.E./dl	13 (20,6)	7 (24,1)	1 (3,7)	3 (25,0)
Dosierungsregime vor Studienbeginn N (%)				
Prophylaxe	33 (53,2)	15 (51,7)	0	5 (41,7)
Bedarfsbehandlung	29 (46,8)	14 (48,3)	27 (100 %)	7 (58,3)
Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt Median (Min; Max)	10,5 (0; 70)	10,0 (0; 100)	18,0 (5; 50)	11,0 (0; 40)
≥ 1 Zielgelenk	36 (57,1)	8 (27,6)	14 (51,9)	8 (66,7)
HIV positiv N (%)	5 (7,9)	1 (3,4)	2 (7,4)	2 (16,7)
HCV positiv	38 (60,3)	15 (51,7)	14 (51,9)	7 (58,3)

N (%)				
-------	--	--	--	--

^an = 62

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie Kids B-LONG– Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre	Gesamt
N	15	15	30
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	2 (1; 4)	8 (6; 11)	5 (1; 11)
Größe [cm] Median (Min; Max)	94,5 (88; 114)	137,0 (118; 157)	116,0 (88; 157)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	15,6 (13,5; 25,4)	32,05 (20,7; 54,5)	21,75 (13,5; 54,5)
BMI [kg/m ²] Median (Min; Max)	17,49 (14,6; 22,7)	17,41 (12,5; 29,0)	17,45 (12,5; 29,0)
Ethnische Gruppe N (%)			
hellhäutig	12 (80,0 %)	10 (66,7 %)	22 (73,3 %)
dunkelhäutig	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)
asiatischer Abstammung	2 (13,3 %)	3 (20,0 %)	5 (16,7 %)
andere	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Geographisch Lage N (%)			
Europa	4 (26,7 %)	7 (46,7 %)	11 (36,7 %)
Nord-Amerika	9 (60,0 %)	5 (33,3 %)	14 (46,7 %)
Andere	2 (13,3 %)	3 (20,0 %)	5 (16,7 %)
Faktor-IX-Level N (%)			
< 1 I.E./dl	12 (80,0 %)	13 (86,7 %)	25 (83,3 %)
1-2 I.E./dl	3 (20,0 %)	2 (13,3 %)	5 (16,7 %)
Dosierungsregime vor Studienbeginn N (%)			
Prophylaxe	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	30 (100,0 %)
Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt Median (Min; Max)	3 (0; 17)	2 (0; 72)	3 (0; 72)
Zielgelenke vorhanden	0 (0 %)	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
HIV positiv N (%)	0 (0%) Unbekannt bei 5 (33,3 %)	0 (0 %) Unbekannt bei 3 (20,0 %)	0 (0 %) Unbekannt bei 8 (26,7 %)
HCV positiv N (%)	0 (0%) Unbekannt bei 8	0 (0 %) Unbekannt bei 6	0 (0 %) Unbekannt bei 14

	(53,3 %)	(40,0 %)	(46,7 %)
--	----------	----------	----------

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-YOND (Patienten aus B-LONG) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B-YOND Patienten aus B-LONG	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung	Perioperatives Management	Gesamt
N	50	30	14	15	11	93
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	29,0 (13; 62)	31,5 (13; 63)	34,0 (20; 63)	25,0 (20; 62)	35,0 (18, 63)	29,0 (13; 63)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	69,65 (45,3; 173,8)	76,05 (50,0; 122,5)	72,95 (47,1; 173,8)	64,80 (45,0; 93,9)	68,10 (47,1; 96,0)	72,20 (45,0; 173,8)
BMI [kg/m ²] Median (Min; Max)	24,7 (17; 46)	26,0 (18; 36)	24,1 (18; 46)	23,5 (15; 31)	23,8 (18; 33)	24,5 (15; 46)
Ethnische Gruppe N (%)						
hellhäutig	26 (52,0 %)	16 (53,3 %)	9 (64,3 %)	4 (26,7 %)	6 (54,5 %)	47 (50,5 %)
dunkelhäutig	7 (14,1 %)	2 (6,7 %)	1 (7,1 %)	1 (6,7 %)	2 (18,2 %)	9 (9,7 %)
asiatischer Abstammung	10 (20,0 %)	8 (26,7 %)	2 (14,3 %)	10 (66,7 %)	1 (9,1 %)	27 (29,0 %)
andere	0	0	0	0	0	0
Geographisch Lage N (%)						
Europa	11 (22,0 %)	15 (50,0 %)	1 (7,1 %)	1 (6,7 %)	1 (9,1 %)	23 (24,7 %)
Nord-Amerika	14 (28,0 %)	4 (13,3 %)	6 (42,9 %)	4 (26,7 %)	2 (18,2 %)	23 (24,7 %)
Andere	25 (50,0 %)	11 (36,7 %)	7 (50,0 %)	10 (66,7 %)	8 (72,2 %)	47 (50,5 %)
Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014						
Daten zur ethnischen Gruppe wurden den Daten der ursprünglichen Studie (B-LONG) entnommen.						
Patienten der „Surgery subgroup“ sind auch in der Behandlungsgruppe gezählt, der sie in der Studie für die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung zugeteilt worden sind.						

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-YOND (Patienten aus Kids B-LONG < 6 Jahre) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B-YOND Patienten aus Kids B- LONG (< 6 Jahre)	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung	Perioperatives Management	Gesamt
N	9	0	0	0	0	9
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	4,0 (3; 5)	-	-	-	-	4,0 (3; 5)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	17,7 (16,0; 22,1)	-	-	-	-	17,7 (16,0; 22,1)
BMI [kg/m ²] Median (Min; Max)	16,2 (15; 19)	-	-	-	-	16,2 (15; 19)
Ethnische Gruppe N (%)		-	-	-	-	
hellhäutig	6 (66,7 %)					6 (66,7 %)
dunkelhäutig	1 (11,1 %)					1 (11,1 %)
asiatischer Abstammung	2 (22,2 %)					2 (22,2 %)
andere	0					0
Geographisch Lage N (%)		-	-	-	-	
Europa	3 (33,3 %)					3 (33,3 %)
Nord-Amerika	6 (66,7 %)					6 (66,7 %)
Andere	0					0
Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014 Daten zur ethnischen Gruppe wurden den Daten der ursprünglichen Studie (B-LONG) entnommen. Patienten der „Surgery subgroup“ sind auch in der Behandlungsgruppe gezählt, der sie in der Studie für die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung zugeteilt worden sind.						

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-YOND (Patienten aus Kids B-LONG 6 – < 12 Jahre) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B-YOND Patienten aus Kids B- LONG (6 – < 12 Jahre)	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung	Perioperatives Management	Gesamt
N	10	5	1	0	1	14
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	9,0 (7; 10)	11,0 (9; 12)	12,0 (12; 12)	-	10,0 (10,0; 10,0)	9,5 (7,0; 12,0)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	39,7 (24,0; 65,5)	39,6 (34,5; 57,7)	57,5 (5,5; 57,7)	-	34,0 (34,0; 34,0)	39,7 (24,0; 65,5)
BMI [kg/m ²] Median (Min; Max)	18,5 (13; 32)	18,3 (17; 22)	20,2 (20, 20)	-	17,0 (17; 17)	18,5 (13; 32)
Ethnische Gruppe N (%)				-		
hellhäutig	5 (50 %)	5 (100 %)	1 (100 %)		1 (100 %)	9 (64,3 %)
dunkelhäutig	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	1 (7,1 %)
asiatischer Abstammung	3 (30,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	3 (21,7 %)
andere	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	1 (7,1 %)
Geographisch Lage N (%)				-		
Europa	6 (60,0 %)	2 (40,0 %)	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	7 (50,0 %)
Nord-Amerika	1 (10,0 %)	3 (60,0 %)	1 (100,0 %)		0 (0,0 %)	4 (28,6 %)
Andere	3 (30,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		1 (100,0 %)	3 (21,4 %)
Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014						
Daten zur ethnischen Gruppe wurden den Daten der ursprünglichen Studie (B-LONG) entnommen.						
Patienten der „Surgery subgroup“ sind auch in der Behandlungsgruppe gezählt, der sie in der Studie für die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung zugeteilt worden sind.						

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.

Es handelt sich bei der klinischen Bewertung von einem neuen Faktor-IX-Präparat um einen besonders gelagerten Fall, wo neben einer Untersuchung der verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften die eigentlich bekannte Wirksamkeit einer Substanz in klinischen Studien verifiziert wird. Darüber hinaus wird geprüft, ob von dem bekannten Sicherheitsprofil abweichende Risiken identifiziert werden können. Da es sich hier um eine besondere Fallkonstellation handelt (sehr wenige Patienten, Wirksamkeit ist bekannt, Wirksamkeit und Sicherheit müssen dennoch nachgewiesen werden), hat die EMA für die Durchführung von Studien mit neuen Faktor-IX-Präparaten eine eigene Leitlinie erstellt⁵⁸, die darlegt, wie ein Studienprogramm aussehen muss, das ausreichende Evidenz für die valide Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines solchen Präparates liefert („Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“) [8], s. folgende Abbildung 9. Das Studienprogramm für die Zulassung von Eftrenonacog alfa wurde genau nach diesen Vorgaben der EMA durchgeführt. Das vorgeschriebene Studienkonzept erfolgt in einem Stufenverfahren, in dem das Risiko für die Patienten minimal gehalten wird, d. h.:

- In einem ersten Schritt wird die Pharmakokinetik in Patienten ≥ 12 Jahre untersucht (vorbehandelte Patienten, PTPs⁵⁹).
- Bei Vorliegen ausreichender Daten, wird die klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei den PTPs ≥ 12 Jahre geprüft und auch die PK-Untersuchung bei Kindern gestartet (PTPs).
- Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit mit pädiatrischen Patienten (PTPs) starten erst, wenn ausreichend Daten zur Behandlung von älteren Patienten vorliegen (mindestens 50 EDs⁶⁰ für mindestens 10 Patienten ≥ 12 Jahre)

Entsprechend dieser Anforderungen an die Zulassungsstudien von Faktor-IX-Präparaten liegen auch für die Bewertung von Eftrenonacog alfa zum Zeitpunkt der Markteinführung

⁵⁸ „In deficiency diseases for „substitution studies“ (typically enzyme or hormone replacement), well-characterised short- and long-term consequences of the deficiency, and a clear understanding of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the compound, provide guidance for designing studies. Regulatory requirements for licensing “substitution products” (notably recombinant products) may deviate from those for other compounds provided that symptoms related to the deficiency are clearly understood and that the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the product are well documented in clinical studies. See for example the note for **guidance on the clinical investigation of recombinant factor VIII or IX products**” [78]

⁵⁹ PTP = previously treated patient

⁶⁰ ED = Exposure day (Expositionstag)

eine pivotale Studie mit jugendlichen und erwachsenen PTPs (B-LONG) sowie eine Studie mit pädiatrischen PTPs (Kids B-LONG) vor.

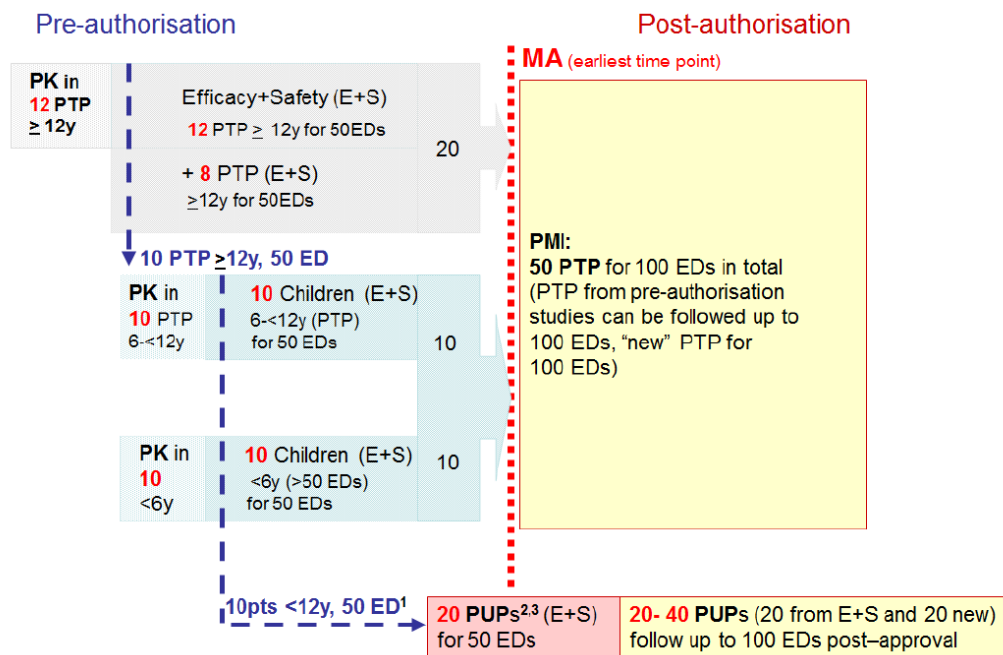


Abbildung 9: Übersicht das von der EMA vorgeschriebene Studienprogramm für neue Faktor-IX-Präparate

Wesentliche Unterschiede zwischen den Studien

Die beiden pivotalen Zulassungsstudien B-LONG und Kids B-LONG unterscheiden sich durch die Vorgaben, die durch die Studien erfüllt werden müssen, ganz grundsätzlich in Bezug auf die in die Studien eingeschlossenen Patienten. In der Studie B-LONG wurden erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren untersucht.

Kinder unter 12 Jahren unterscheiden sich von Erwachsenen und Jugendlichen in ihrem Metabolismus: Bei Faktor-IX-Präparaten wurde die Erfahrung gemacht, dass die benötigte Dosis in der Regel etwas höher ist, was sich auch in den Angaben der Fachinformationen anderer Faktor-IX-Präparate niederschlägt [10, 11, 79-86].

Darüber hinaus ist bei den pädiatrischen Patienten allein aufgrund der kürzeren Zeit, die sie bereits an der Krankheit leiden, die bereits bestehende Gelenkschädigung weniger stark ausgeprägt.

Eine weitere Unterscheidung liegt in der Fragestellung und dem daraus folgenden Design der Studien. In der Studie B-LONG wurde zusätzlich zum medizinischen Nutzen von Eftrenonacog alfa der Zusatznutzen der dauerhaften Prophylaxe mit dem zu bewertenden

Arzneimittel im Vergleich zur Bedarfsbehandlung untersucht⁶¹. Entsprechend wurden die Patienten unterschiedlichen Therapiearmen zugewiesen.

Beschreibung der einzelnen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa

B-LONG

Teilnehmer der Studie wurden einer von 4 Behandlungsgruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe
- Gruppe 2: Individualisierte Prophylaxe (Intervall)
- Gruppe 3: Bedarfsbehandlung
- Gruppe 4: Perioperatives Management

In den beiden Prophylaxe-Therapiegruppen wurde mit einer Startdosis von 50 I.E./kg einmal pro Woche (Gruppe 1) bzw. 100 I.E./kg alle 10 Tage (Gruppe 2) begonnen. In beiden Studienarmen wurde das Therapieregime so angepasst, dass ein Talspiegel von 1 – 3 % nicht unterschritten wurde, d. h. in Gruppe 1 konnte die Dosis in Gruppe 2 das Dosierungsintervall angepasst werden.

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation zeigen eine heterogene Population, die repräsentativ für eine Patientenpopulation mit schwerer Hämophilie B ist. Alle Patienten hatten zur Baseline einen FIX-Level ≤ 2 %. 50,4 % der Probanden hatten Zielgelenke und 40,2 % waren in dem Zeitraum unmittelbar vor Studienbeginn mit einem Prophylaxe-Therapieregime behandelt worden. Die Spanne an unterschiedlichen FIX-Genotypen war ebenfalls repräsentativ, mit überwiegend (55,3 %) *missense*- und 18,7 % *nonsense*-Mutationen.

In den Studienarmen 1 und 2 war der Anteil an Patienten, die vorab ein Prophylaxe-Regime erhalten hatten mit 53,2 % und 51,7 % vergleichbar. Alle Patienten in Studiengruppe 3 erhielten unmittelbar vor Studieneintritt lediglich Behandlung bei Bedarf. Ein Vergleich der Anzahl der auftretenden Blutungsepisoden bei Patienten in den Studienarmen 1 und 2, die vorher eine Bedarfsbehandlung erhielten, mit den entsprechenden Daten der Patienten in Gruppe 3 zeigt, dass letztere weniger Blutungsepisoden erfahren hatten. Die mediane Anzahl

⁶¹ Dabei wurde das zu bewertende Arzneimittel in einem Therapieregime eingesetzt, das den besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa Rechnung trägt, d. h. bei einer einmal wöchentlichen Applikation wurde mit einer Dosierung von 50 I.E./kg gestartet und die Dosis flexibel angepasst, bei einer Dosierung von 100 I.E./kg wurde mit einem Dosierungsintervall von 10 Tagen begonnen, welches dann angepasst werden konnte. Zum Vergleich: Bei der Behandlung mit konventionellen Faktor-IX-Präparaten erfolgt die Gabe in der Regel alle 3 – 4 Tage, wobei meist eine Dosierung von 20 – 40 I.E./kg empfohlen wird (kann in Einzelfällen, z. B. RIXUBIS® [11] aber auch höher sein).

an Blutungsepisoden vor Eintritt in die Studie war bei den Probanden der Studienarme 1 und 2 vergleichbar.

Tabelle 4-51: Anzahl an Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Eintritt in die Studie

Behandlungs- regime vor Studie	Gruppe 1 (N = 63)		Gruppe 2 (N = 29)		Gruppe 3 (N = 27)	
	n	Median	n	Median	n	Median
Prophylaxe	32	2,5	11	2,0	0	-
Bedarfsbehandlung	27	23,0	12	25,0	27	18,0

In der Patientengruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall)) waren mit 27,6 % weniger Patienten mit Zielgelenken (mindestens 1) eingeschlossen als in den Gruppen 1 und 3 (57,1 % respektive 51,9 %). In Gruppe 3 hatten dahingegen mehr Patienten (96,3 %) einen FIX-Level von < 1% als in den Gruppen 1 und 2 (jeweils 79,4 % und 75,9 %). Insgesamt war der Anteil der Patienten mit einem FIX-Baseline-Level von < 1 % mit über 70 % in allen Behandlungsgruppen hoch.

Die medizinische Vorgeschichte der Patienten in der Studie B-LONG war repräsentativ für eine Patientenpopulation mit schwerer Hämophilie B, die mit Gelenkschäden assoziiert ist. Im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ist auch der Anteil an Patienten mit chronischer HIV- und HCV-Begleitinfektionen durch die frühere Verwendung kontaminierter Blutprodukte erhöht.

Die häufigsten berichteten Vorerkrankungen und operativen Eingriffe, die durch die Patienten berichtet wurden betrafen das Muskel-Skelett-System, die Leber und den Gastrointestinaltrakt.

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. Es wurden auch Patienten aus Deutschland in die Studie eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Kids B-LONG

Die medizinische und chirurgische Vorgeschichte der Patienten in der Studie war repräsentativ für eine pädiatrische Hämophilie B-Population. Die häufigsten Organsysteme, für die es in der medizinischen Vorgeschichte Auffälligkeiten gab, betrafen das Atemsystem oder das kardiovaskuläre System. Alle der letztgenannten Ereignisse waren entweder die Implantation oder die Entfernung eines zentralen Venenkatheters.

Die Befunde der physischen medizinischen Untersuchung zum Baseline-Zeitpunkt waren in guter Übereinstimmung mit dem Bild, das für eine pädiatrische Population mit schwerer Hämophilie B erwartet wird, d. h. 3 Patienten (10 %) wiesen Gelenkschäden auf, 5 Patienten (16,7 %) wiesen mit blauen Flecken, Blutergüssen und Hämangiomen Auffälligkeiten der

Haut auf. Alle anderen Auffälligkeiten der physischen Untersuchungen traten lediglich bei 2 oder weniger Patienten auf.

Das Studienkollektiv wies insgesamt einen guten Zustand der Gelenke auf, dies zeigt sich in den HJHS-Werten (Hemophilia Joint Health Score) zum Baseline-Zeitpunkt (s. folgende Tabelle 4-52).

Tabelle 4-52: HJHS Total Score zum Baseline-Zeitpunkt

	< 6 Jahre (n = 15)		6 bis < 12 Jahre (n = 15)		Gesamt (n = 30)	
	n	Median (Min; Max)	n	Median (Min; Max)	n	Median (Min; Max)
HJHS Total Score zum Baseline-Zeitpunkt	4	0,0 (0; 3)	15	1,0 (0, 9)	19	0,0 (0; 9)

Der HJHS Total Score setzt sich aus den Teilbereichen „Total joint score“ (Gelenke) und „Gait score“ (Gang) zusammen. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 124 annehmen, wobei höhere Werte für eine schlechtere Gelenkfunktion stehen.

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. Es wurden keine Patienten aus Deutschland in die Studie eingeschlossen, aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

B-YOND

Bei der Studienpopulation von B-YOND handelt es sich ausnahmslos um Patienten, die vorab an den Studien B-LONG und Kids B-LONG teilgenommen hatten. Da diese Patienten repräsentativ für Patientengruppen mit schwerer Hämophilie B waren, trifft dies auf die Patienten in B-YOND ebenfalls zu. Da sowohl Erwachsene und Jugendliche als auch pädiatrische Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, ist das Patientenkollektiv insgesamt heterogener als die Patientenkollektive der anderen Studien. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse gegebenenfalls zu berücksichtigen. Die Patientencharakteristika sind differenziert nach Altersgruppe dargestellt (s. Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-50).

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der Studien auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F⁶². 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 – eingeschlossene Studien

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)							
B-LONG	- ^a	nein ^b	nein ^b	nein ^b	ja	ja	hoch ^c
Kids B-LONG	- ^a	nein ^b	nein ^b	nein ^b	ja	ja	hoch ^c
B-YOND	- ^a	nein ^b	nein ^b	nein ^b	ja	ja	hoch ^c
^a nicht auszufüllen, da es sich um keine randomisierte kontrollierte Studie handelt; ^b open-label; ^c Ergebnisse aus nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien sind generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Bewertung der adäquaten Wirksamkeit und Sicherheit der Faktor-IX-Substitutionstherapie ist auf Basis der vorgelegten Studien dennoch mit hoher Aussagesicherheit möglich.							
Quellen: Studienberichte und Studienprotokolle der Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND [57, 76, 77, 87-89]							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Dies trifft auch für die zur Bewertung herangezogenen Studien zu, wenn es nicht um die generelle Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles, sondern die Bewertung des Ausmaßes des bestehenden Zusatznutzens betrifft.

⁶² In Tabelle 4-53 sind die offenen, einarmigen Studien als „hoch verzerrt“ eingestuft, die entsprechende Angabe ist im Bewertungsbogen in Anhang F jedoch nicht gleichermaßen vermerkt, da die Einstufung dort nur für RCT zu erfolgen hat. Die entsprechende Bewertung hat deswegen nur für RCT zu erfolgen, da für nicht randomisierten vergleichende Studien und Studien niedrigerer Evidenz grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. Dies entspricht der durch den pU vorgenommenen Einstufung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Studien wie in Tabelle 4-53 angegeben.

Generell fließen folgende Aspekte in die Bewertung des Verzerrungspotenzials mit ein:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen
- Verblindung der Patienten und behandelnden Personen
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Sonstige Aspekte

Da es sich um Studien handelt, die keinen Vergleich mit einem Komparator untersuchen, können Aspekte, die die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die zeitliche Parallelität der Gruppen und die zeitliche Parallelität der Gruppen betreffen, nicht in die Bewertung mit einfließen.

B-LONG

Die Studie B-LONG ist keine kontrollierte Interventionsstudie, in dem Sinne, dass zwei unterschiedliche Interventionen untersucht werden. In allen Studienarmen erhielten die Patienten Eftrenonacog alfa als Studienmedikation. Die Studie untersucht jedoch in zeitlich parallelen Gruppen die Wirksamkeit verschiedener Therapieregimes. Die Zuteilung in die Gruppen erfolgte nicht randomisiert und unverblindet, so dass trotz der verschiedenen Gruppen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist.

In Bezug auf die Vergleichbarkeit der Gruppen sind die unterschiedlichen Behandlungsregimes vor Eintritt in die Studie als wesentlicher Unterschied zu nennen. Patienten, die in der Studie Bedarfsbehandlung erhielten, hatten zu 100 % auch in dem der Studie vorausgegangenem Jahr lediglich eine Bedarfsbehandlung⁶³. Patienten, die in der Studie ein Prophylaxe-Therapieregime erhielten, hatten ungefähr zur Hälfte auch vor der Studie ein Prophylaxe-Therapieregime, die andere Hälfte erhielt eine Bedarfsbehandlung. Dadurch können sich in Bezug auf die Krankheitscharakteristika und damit das Ansprechen auf die

⁶³ Aus ethischen Gründen ist es Patienten, die mit einer Langzeitprophylaxe behandelt werden, die einen nachgewiesenermaßen positiven Einfluss auf den Gesundheitszustand von Patienten mit schwerer Hämophilie B hat, nicht zuzumuten in einen Behandlungsarm mit Bedarfsbehandlung und den damit assoziierten Risiken randomisiert zu werden. Dies ist zum einen der Grund für eine nicht-randomisierte Gruppenzuteilung und zum anderen der Grund für die unterschiedlichen Vorbehandlungen der Patienten in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

Therapie die Patienten in den Behandlungsgruppen unterscheiden. Dieser Aspekt erhöht das Verzerrungspotenzial der Studie.

Bei der Auswertung des *Full Analysis Sets* bzw. der *Safety Population* handelt es sich um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Das *Full Analysis Set* beschreibt die Analysepopulation, die so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an der ITT-Population ist. In der Studie B-LONG handelt es sich bei dem *Full Analysis Set* (FAS) um alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (s. Definitionen in Tabelle 4-56). Dieses Vorgehen ist konform mit den Vorgaben der ICH Leitlinie E9 [90].

Über die dargestellten Aspekte hinaus, die sich als direkte Konsequenz des Studiendesigns ergeben, gibt es keine zusätzlichen Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Der vorab definierte primäre Endpunkt ist ausreichend im Ergebnisteil der Studie präsentiert. Es werden keine signifikanten Ergebnisse *post hoc* definierter Endpunkte berichtet. Unabhängig vom individuellen Ergebnis werden alle *a priori* definierten Endpunkte auch berichtet. Die berichteten Ergebnisse in Studienbericht [76], Studienregister [91] und Publikation [58] stimmen überein.

- Sonstige Aspekte

Es konnten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Es gibt keine Unterschiede in den Begleitbehandlungen der verschiedenen Patientengruppen. Der Patientenfluss ist transparent.

Kids B-LONG

Die Studie Kids B-LONG ist keine kontrollierte Interventionsstudie. Es gibt nur eine Gruppe. Ausnahme bildet die Subpopulation an Patienten, bei denen das perioperative Management mit Eftrenonacog alfa bewertet wurde. Diese Subpopulation (perioperatives Management) ergibt sich spontan nach Bedarf bei Notwendigkeit eines Eingriffs und kann nicht als parallele Gruppe im Sinne der Verzerrungspotenzialbewertung verstanden werden.

Bei der Auswertung des *Full Analysis Sets* bzw. der *Safety Population* handelt es sich um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Das *Full Analysis Set* (FAS) beschreibt die Analysepopulation, die so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an der ITT-Population ist. In der Studie Kids B-LONG ist das FAS definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (s. Definitionen in Tabelle 4-56). Dieses Vorgehen ist konform mit den Vorgaben der ICH Leitlinie E9 [90].

Über die dargestellten Aspekte hinaus, die sich als direkte Konsequenz des Studiendesigns ergeben, gibt es keine zusätzlichen Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Der vorab definierte primäre Endpunkt ist ausreichend im Ergebnisteil der Studie präsentiert. Es werden keine signifikanten Ergebnisse *post hoc* definierter Endpunkte berichtet. Unabhängig vom individuellen Ergebnis werden alle *a priori* definierten Endpunkte auch berichtet. Die berichteten Ergebnisse in Studienbericht [88] und im Studienregister [92] stimmen überein.

- Sonstige Aspekte

Es konnten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Es gibt keine Unterschiede in den Begleitbehandlungen der verschiedenen Patientengruppen. Der Patientenfluss ist transparent.

B-YOND

Die Studie B-YOND ist keine kontrollierte Interventionsstudie, alle Patienten der Studie werden mit Eftrenonacog alfa behandelt. Dabei sind verschiedene Therapieregime möglich (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, individualisierte Prophylaxe (Intervall), Modifizierte Prophylaxe, Bedarfsbehandlung). Es handelt sich hier nicht um den strukturierten Vergleich verschiedener Therapieregime, sondern um die Abbildung einer realistischen Versorgungssituation zur Beurteilung der Langzeitsicherheit auf der einen Seite und der Wirksamkeit auf der anderen Seite.

Über die dargestellten Aspekte hinaus, die sich als direkte Konsequenz des Studiendesigns ergeben, gibt es keine zusätzlichen Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Der vorab definierte primäre Endpunkt ist ausreichend im Ergebnisteil der Studie präsentiert. Es werden keine signifikanten Ergebnisse *post hoc* definierter Endpunkte berichtet. Unabhängig vom individuellen Ergebnis werden alle *a priori* definierten Endpunkte auch berichtet.

- Sonstige Aspekte

Es konnten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Es gibt keine Unterschiede in den Begleitbehandlungen der verschiedenen Patientengruppen. Der Patientenfluss ist transparent.

Die Interimsanalyse wurde nach vorab festgelegten Kriterien durchgeführt und hat rein deskriptiven Charakter.

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 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil I

Studie	Mortalität	Morbidität					
		Annualisierte Blutungs-raten	Faktor-IX-Verbrauch	Dosierungs-intervall	Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode	Ansprechen auf die Behandlung	Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)							
B-LONG	ja ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Kids B-LONG	ja ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
B-YOND	ja ^a	ja	ja	ja	nein	ja	ja

^aAls Bestandteil der Auswertung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (s. dort)

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil II

Studie	Morbidität			HRQoL				Unerwünschte Ereignisse	Hemmkörperbildung
	Wirksamkeit im perioperativen Management	Pharmakokinetik-Parameter	Aktivitätsveränderungen des Patienten	Haem-A-QoL	Haemo-QoL	CHO-KLAT	EQ-5D-Y		
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)									
B-LONG	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja
Kids B-LONG	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja
B-YOND	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Tabelle 4-56: Populationen in der Auswertung

Studie	Population	Definition	Auswertung
B-LONG	<i>All enrolled</i>	Alle eingeschlossenen Patienten. Patienten in Gruppe 4 (perioperatives Management), die auch in einem anderen Studienarm eingeschlossen worden waren, sind in beiden Gruppen gezählt.	
	<i>Full analysis set</i>	Probanden, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben.	Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte
	<i>Safety analysis set</i>	Probanden, die eine Dosis BeneFIX® oder Eftrenonacog alfa erhalten haben.	Auswertung der Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte
	<i>PK analysis set</i>	Probanden in den Studienarmen 1, 3 oder 4, für die für ausreichend Probenahmezeitpunkte bis zum Zeitpunkt 72 Stunden für BeneFIX® und 168 Stunden für Eftrenonacog alfa vorlagen, um eine adäquate Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit zu erlauben.	Auswertung der Pharmakokinetik-Endpunkte
Kids B-LONG	<i>All enrolled</i>	Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens 1 Dosis Studienmedikation erhalten haben (entweder FIX oder Eftrenonacog alfa)	
	<i>Full analysis set</i>	Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens 1 Dosis Studienmedikation erhalten haben (Eftrenonacog alfa)	Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte
	<i>Safety analysis set</i>	Patienten, die entweder eine Dosis ihres vorherigen FIX-Produktes (für PK-Bewertung) oder mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben.	Auswertung der Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte
	<i>PK analysis set</i>	Alle Patienten, für die auswertbare PK-Daten vorlagen.	Auswertung der Pharmakokinetik-Endpunkte

4.3.2.3.1 Annualisierte Blutungsraten – 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 „Annualisierte Blutungsraten“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)																	
B-LONG	<p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch (EPD = electronic patient diary)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsraten • Annualisierte Blutungsraten vor Studienbeginn und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn • Annualisierte Blutungsraten nach Art der Blutung (spontan, traumatisch) • Annualisierte Blutungsraten nach Ort der Blutung (Gelenk, Muskel, innenliegende Blutungen, Haut/Schleimhaut) <p>Datenanalyse: $\frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} \times 365,25$ je Patient</p> <p>Eine „Blutungsepisode“ startete mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und endete spätestens nach 72 h nach der letzten Behandlung der Blutung. Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die nach 72 h oder später appliziert wurde, wurde als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode gewertet.</p>																
Kids B-LONG	<p>Spontane Blutungen: Eine Blutung wurde als „spontan“ klassifiziert, wenn kein bekannter zur Blutung führender Faktor identifiziert werden konnte, wie z. B. ein definitives Trauma, vorübergehende belastende Aktivität oder Überlastung. Die Festlegung, wann es sich um eine „belastende Aktivität“ oder „Überlastung“ handelte war der Entscheidung des Prüfarztes überlassen.</p> <p>Traumatische Blutungen: Eine Blutung wurde als „traumatisch“ klassifiziert, wenn eine bekannte oder vermutete Ursache für die Blutung identifiziert werden konnte.</p> <p>Blutungsepisoden wurden nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet.</p> <p>Bei jeder Visite des Patienten und monatlichen Telefoninterviews wurde durch den Prüfarzt abgefragt, ob eine Blutungsepisode eingetreten war oder nicht, ebenso wurde eine Beurteilung dahingehend vorgenommen, ob es sich um eine spontane oder traumatischen Blutung gehandelt hat.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Training und Review des elektronischen Patiententagebuchs (B-LONG-Behandlungsgruppen 1 und 2)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>V1 (Screening)</th> <th>V2 (Baseline, Woche 1-3)</th> <th>V3 (Woche 4)</th> <th>V4 (Woche 16)</th> <th>V5 (Woche 26)</th> <th>V6 (Woche 39)</th> <th>V7 (Woche 52)</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
V1 (Screening)		V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)									
	✓	✓	✓	✓	✓	✓											
B-YOND																	

Erhebungszeitpunkte: Training in der Verwendung des EPD (Kids B-LONG)										
Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)
	✓	✓								
Erhebungszeitpunkte: Review des EPD (Kids B-LONG)										
Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)
			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

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.

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND handelt es sich um nicht randomisierte Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind. Damit gelten die Ergebnisse dieser Studien aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Dies trifft auch für die deskriptive Darstellung von annualisierten Blutungsraten zu.

Ausnahme: Die Bewertung der unterschiedlichen annualisierten Blutungsepisoden zwischen den unterschiedlichen Therapieregimes (Prophylaxe in Gruppe 1 und 2 versus Bedarfsbehandlung in Gruppe 3) aus der Studie B-LONG erfolgt in einem vergleichenden Design. In Bezug auf diese Fragestellung handelt es sich um eine kontrollierte Interventionsstudie⁶⁴. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund der fehlenden Randomisierung dennoch als hoch einzustufen.

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

⁶⁴In Bezug auf die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung, d. h. in Bezug auf den Nachweis eines medizinischen **Zusatznutzens** im Vergleich zu einem aktiven Komparator handelt es sich nicht um eine aktiv kontrollierte Studie, da in allen Behandlungsgruppen Eftrenonacog alfa die einzige aktive Therapie in der Studie dargestellt hat.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Annualisierte Blutungsraten	ABR vor und nach Studienbeginn	ABR nach Ort der Blutung	ABR nach Art der Blutung
B-LONG	•	•	•	•
Kids B-LONG	•	•	•	•
B-YOND	•			

Tabelle 4-59: Übersicht – Anzahl der aufgetretenen Blutungsepisoden in B-LONG

B-LONG			
Episoden	Gruppe 1 Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
0	30 (49,2 %)	19 (73,1 %)	7 (25,9 %)
1	13 (21,3 %)	4 (15,4 %)	4 (14,8 %)
2	6 (9,8 %)	1 (3,8 %)	5 (18,5 %)
3	6 (9,8 %)	0	1 (3,7 %)
4	5 (8,2 %)	0	2 (7,4 %)
5	1 (1,6 %)	0	1 (3,7 %)
> 5	0	2 (7,7 %)	7 (25,9 %)
<i>Full Analysis Set</i> N: Gruppengröße			

Bei den Patienten, die in der B-LONG-Studie eine prophylaktische Therapie mit Eftrenonacog alfa erhielten (Gruppe 1 und Gruppe 2), hatte ein großer Teil keine einzige Blutungsepisode im Beobachtungszeitraum (49,2 % bzw. 73,1 %). In beiden genannten Behandlungsgruppen hatten über 70 % entweder keine oder 1 Blutungsepisode. In Studiengruppe 3 (Bedarfsbehandlung) zeigte sich dahingehend ein anderes Bild: 25,9 % hatten keine Blutung und 40,7 % keine oder eine Blutungsepisode. Dabei hatte ein Viertel der Patienten ohne Prophylaxe mehr als 5 Blutungsepisoden während des Studienzeitraums.

Tabelle 4-60: Übersicht – Anzahl der aufgetretenen Blutungsepisoden pro Jahr in Kids B-LONG

Kids B-LONG			
Episoden/Jahr	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
0	6 (40,0 %)	4 (26,7 %)	10 (33,3 %)
> 0 – 5	7 (46,7 %)	9 (60,0 %)	16 (53,3 %)
> 5 – 10	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	4 (13,3 %)

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

> 10 – 20	0	0	0
> 20	0	0	0
<i>Full Analysis Set</i>			
N: Gruppengröße			

Tabelle 4-61: Übersicht über aufgetretene Blutungsepisoden in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

B-YOND				
Patienten aus B-LONG				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	50	30	13	15
0	9 (18,0 %)	2 (6,7 %)	2 (15,4 %)	3 (20,0 %)
> 0 – 5	32 (64,0 %)	21 (70,0 %)	7 (53,8 %)	0
> 5 – 10	4 (8,0 %)	5 (16,7 %)	3 (23,1 %)	3 (20,0 %)
> 10 – 20	3 (6,0 %)	1 (3,3 %)	1 (7,7 %)	6 (40,0 %)
> 20	2 (4,0 %)	1 (3,3 %)	0	3 (20,0 %)
B-YOND				
Patienten aus Kids B-LONG				
< 6 Jahre				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	9	0	0	0
0	6 (66,7 %)	-	-	-
> 0 – 5	2 (22,2 %)	-	-	-
> 5 – 10	0	-	-	-
> 10 – 20	1 (11,1 %)	-	-	-
> 20	0	-	-	-
6 – < 12 Jahre				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	10	5	1	0
0	2 (20,0 %)	0	0	-
> 0 – 5	6 (60,0 %)	3 (60,0 %)	1 (100,0 %)	-
> 5 – 10	1 (10,0 %)	1 (20,0 %)	0	-
> 10 – 20	1 (10,0 %)	1 (20,0 %)	0	-

> 20	0	0	0	-
<i>Full Analysis Set</i>				
Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014				
N: Gruppengröße				

4.3.2.3.3.1 Annualisierte Blutungsraten

Daten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Eftrenonacog alfa)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Annualisierte Blutungsraten			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N ^a	61	26	27
ABR	2,95	1,38	17,69
Median (IQR)	(1,01 – 4,35)	(0,00 – 3,43)	(10,8 – 23,2)
Mittelwert (± SD)	3,07 (± 2,87)	2,45 (± 3,02)	18,70 (± 10,03)
Adjustierte ABR ^b [95%-KI]	3,12 [2,46; 3,95]	2,40 [1,67; 3,47]	18,67 [14,01; 24,89]
Rate Ratio [95%-KI], Reduktion der ABR im Vergleich zu Gruppe 3 ^b	0,17 [0,11; 0,24] 83 % (p < 0,001)	0,13 [0,08; 0,20] 87 % (p < 0,001)	-
95Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N	15	15	30
ABR	1,09	2,13	1,97
Median (IQR)	(0,00 – 2,90)	(0,00 – 4,17)	(0,00 – 3,13)
Mittelwert	1,72 (± 1,93)	2,80 (± 3,17)	2,26 (± 2,64)
ABR, basierend auf den letzten 3 Monaten in der Studie ^a	0,00 (0,00 – 4,01)	0,00 (0,00 – 4,01)	0,00 (0,00 – 4,01)
ABR, basierend auf den letzten 6 Monaten in der Studie ^c	2,00 (0,00 – 3,99)	2,00 (0,00 – 3,99)	2,00 (0,00 – 3,99)
Median (IQR)			

Full Analysis Set

MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)

^aFür 5 Patienten (2 in Gruppe 1 und 3 in Gruppe 3) lagen keine ausreichenden Daten vor, um sie in die Wirksamkeitsanalyse zu integrieren

^bNur Patienten, die mindestens 6 Monate in der Studie waren

^cNur Patienten, die mindestens 9 Monate in der Studie waren

Die ABR (Anzahl der Blutungsepisoden pro Patient dividiert durch die Anzahl an Tagen im Zeitraum der Wirksamkeitsbewertung, multipliziert mit 365,25) wurden mit einem negativen binomialen Regressionsmodell berechnet, um nach individueller Studiendauer zu kontrollieren.

Die jeweilige Nullhypothese für den primären Endpunkt ist, dass kein Unterschied zwischen einem der beiden Prophylaxe-Therapieregimes und der Bedarfsbehandlung besteht.

Der Vergleich der annualisierten Blutungsraten zwischen den beiden Prophylaxe-Therapieregimes (Gruppe 1 und Gruppe 2) und der Bedarfsbehandlung (Gruppe 3) in B-LONG wurde in einem hierarchischen „Step-down“-Verfahren durchgeführt: Die Analyse startete mit einem Vergleich der annualisierten Blutungsraten in Gruppe 1 (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe) und Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung) unter Verwendung eines Poisson-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als Kovariate. Wenn die Prophylaxe keinen signifikanten Behandlungserfolg zeigen konnte (zweiseitig getestet zu einem Signifikanzniveau von 5%), wurden keine weiteren Tests durchgeführt, eine Überlegenheit der Prophylaxe konnte mit dieser Studie dann nicht gezeigt werden. Wenn die klinische Wichtigkeit der wöchentlichen Prophylaxe durch die Studienergebnisse gezeigt werden konnte, wurde in einem zweiten Schritt auf die gleiche Weise Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall)) mit Gruppe 3 verglichen.

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für annualisierte Blutungsraten B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden				
B-YOND				
Patienten aus B-LONG				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	50	30	13	15
ABR Median (IQR)	2,28 (0,44 – 3,76)	2,25 (0,87 – 4,47)	2,42 (1,26 – 5,40)	11,27 (6,41 – 19,62)
B-YOND				
Patienten aus Kids B-LONG				
< 6 Jahre				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	9	0	0	0

ABR Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,30)	-	-	-
6 – < 12 Jahre				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	10	5	1	0
ABR Median (IQR)	2,65 (1,07; 3,21)	2,37 (1,99 – 6,28)	3,13 (3,13 – 3,13)	-
<i>Full Analysis Set</i>				
N: Gruppengröße, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)				
Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014				

B-LONG

Das wesentliche Ergebnis zum primären Wirksamkeitsendpunkt der B-LONG-Studie war eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der annualisierten Blutungsraten für beide Prophylaxe-Therapieregime im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Alle Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.16) unterstützen das Ergebnis. Die annualisierten Blutungsraten, die aus dem Regressionsmodell berechnet wurden, waren 3,12 (95%-KI: [2,46; 3,95]) in Gruppe 1, 2,40 (95%-KI: [1,67; 3,47]) in Gruppe 2 und 18,67 (95%-KI: [14,01; 24,89]) in Gruppe 3. Die Ratios (Verhältnisse) der Blutungsraten waren 0,17 für Gruppe 1 versus Gruppe 3 und 0,13 für Gruppe 2 versus Gruppe 3, für beide Vergleiche war der p-Wert kleiner als 0,001. Damit konnten die annualisierten Blutungsraten durch die Prophylaxe um 83 % (Gruppe 1) beziehungsweise 87 % (Gruppe 2) signifikant und klinisch relevant reduziert werden.

Die medianen annualisierten Blutungsraten, die mit den beobachteten Werten berechnet wurden, waren mit den Werten aus dem binomialen Regressionsmodell vergleichbar.

Die Studie war ausreichend gepowert, um mit einer Sicherheit von 95 % eine klinisch relevante Reduktion der annualisierten Blutungsraten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 um 50 % nachweisen zu können. Die Studie zeigt die Überlegenheit beider Prophylaxe-Therapieregimes gegenüber der Bedarfsbehandlung. Die Studie war nicht konzipiert, um einen Unterschied zwischen den verschiedenen Prophylaxe-Therapieregimes nachweisen zu können.

Durch die fehlende Randomisierung der Studie B-LONG sind die Ergebnisse der Studie potenziell hoch verzerrt. Der Unterschied ist jedoch von seinem Ausmaß so groß („erheblich“, s. Abschnitt 4.4.2.4.2.2), dass dies die Gesamtaussage nicht in Frage stellt. Darüber hinaus wird das Ergebnis der Gesamtpopulation durch das konsistente Bild verschiedener Subgruppenauswertungen gestützt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.16).

Kids B-LONG

Für beide Alterskohorten wurden niedrige jährliche Blutungsraten beobachtet. Sensitivitätsanalysen (Beschränkung auf die letzten 3 bzw. 6 Monate in der Studie) bestätigten das Ergebnis der primären Analyse.

Die gesamte Anzahl an beobachteten Patientenjahren betrug 11,72 Jahre in der Alterskohorte < 6 Jahre und 13,67 Jahre in der Alterskohorte 6 – < 12 Jahre. Die mediane ABR der Gesamtpopulation betrug 1,97 (IQR: 0,00 – 3,13).

Insgesamt gab es 10 Patienten, die während der gesamten Studie keine Blutungsepisoden erfuhren. Kein Patient hatte über 10 Blutungsepisoden im Jahr.

B-YOND

Die medianen annualisierten Blutungsraten waren für Patienten, die prophylaktisch mit Eftrenonacog alfa behandelt wurden gleichbleibend niedrig (s. Tabelle 4-63).

4.3.2.3.3.1.2 Annualisierte Blutungsraten vor Studienbeginn und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn

Daten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Eftrenonacog alfa)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten (vor Studienbeginn und innerhalb der Studie) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Annualisierte Blutungsraten (vor Studienbeginn und innerhalb der Studie)					
B-LONG					
	N	Vorherige ABR Median (Min; Max)	N	ABR während der Studie Median (Min; Max)	Differenz Median (Min; Max)
Vorheriges Therapieregime: Prophylaxe					
Gruppe 1; Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N = 63	32	2,50 (0,0; 21,0)	31	2,13 (0,0; 9,5)	0,00 (-20,0; 7,5)
Gruppe 2; Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	11	2,00 (0,0; 7,0)	10	0,00 (0,0; 7,6)	-0,64 (-4,7; 3,6)
Vorheriges Therapieregime: Bedarfsbehandlung					
Gruppe 1; Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N = 63	27	23,00 (6,0; 70,0)	26	2,50 (0,0; 12,8)	-18,47 (-70,0; -1,9)
Gruppe 2; Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	12	25,00 (10,0; 100,0)	12	1,93 (0,0; 8,9)	-23,48 (-95,6; -8,3)

Gruppe 3; Bedarfsbehandlung N = 27	27	18,00 (5,0; 50,0)	27	17,69 (2,2; 41,6)	-1,31 (-18,6; 19,5)
Kids B-LONG					
	N	Vorherige ABR Median (Min; Max)	N	ABR während der Studie Median (Min; Max)	Differenz Median (Min; Max)
Vorheriges Therapieregime: Prophylaxe					
< 6 Jahre N = 15	15	3,00 (0,0; 17,0)	15	1,09 (0,0; 5,6)	0,0 (-14,8; 0,9)
6 bis < 12 Jahre N = 15	15	2,00 (0,0; 72,0)	15	2,13 (0,0; 10,0)	-0,94 (-67,6; 7,0)
<p><i>Full Analysis Set</i> MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range) Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p>					

B-LONG

Da die Anzahl an Blutungsepisoden, die die Patienten in den Behandlungsgruppen 1 und 2 vor Eintritt in die Studie erfahren haben, von dem zu der Zeit angewandten Therapieregime abhängig ist (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), wurde die Änderung der Blutungsraten zusätzlich differenziert nach vorheriger Prophylaxe bzw. Bedarfsbehandlung ausgewertet (s. Tabelle 4-64). Für die Patienten, die vor Eintritt in die Studie bereits prophylaktisch behandelt wurden, bewegte sich die während der Studie beobachtete ABR in einer ähnlichen Größenordnung wie die vorherige ABR. Diese gute Wirksamkeit der Prophylaxe ging in Gruppe 1 mit einer deutlichen Reduktion des wöchentlichen Verbrauchs an Faktor IX einher (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.2.2).

Patienten, die vor der Studie nur nach Bedarf behandelt wurden erfuhren eine dramatische Verbesserung ihrer ABR. Die Darstellung nach Median sowohl Minimal- und Maximalwert zeigt (sowohl Minimum als auch Maximum der Differenz < 0), dass es in den Behandlungsgruppen 1 und 2 keine Patienten gab, deren ABR sich durch die Umstellung von Bedarfsbehandlung auf Prophylaxe verschlechtert hat, von der Umstellung des Therapieregimes haben alle Patienten profitiert.

Kids B-LONG

Die jährlichen Blutungsraten der Patienten blieben während der Studie entweder auf einem der vorher beobachteten ABR vergleichbaren Level oder es war eine Abnahme zu verzeichnen. Vor Studienbeginn waren in den beiden unterschiedlichen Altersgruppen

mediane ABRs von 3,00 bzw. 2,00 zu verzeichnen, für die Gesamtpopulation lag der Median bei 2,50. Während der Studie änderten sich die beobachteten Werte auf mediane Blutungsraten von 1,09 und 2,13.

Dieses Ergebnis wird auch durch die Resultate einer Analyse über ein binomiales Regressionsmodell gestützt (s. folgende Tabelle 4-65).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten (vor Studienbeginn und innerhalb der Studie), negatives binomiales Modell – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kids B-LONG					
	N	Vorherige ABR Mittelwert 95%-KI	N	ABR während der Studie Mittelwert 95%-KI	Rate Ratio 95%-KI p-Wert
< 6 Jahre N = 15	15	3,88 [2,19; 6,87]	15	1,80 [1,05; 3,10]	0,46 [0,25; 0,85] p = 0,0127
6 bis < 12 Jahre N = 15	15	7,20 [2,10; 24,66]	15	2,80 [1,61; 4,85]	0,39 [0,11; 1,36] p = 0,1397
Gesamt N = 30	30	5,54 [2,41; 12,72]	30	2,31 [1,54; 3,47]	0,42 [0,18; 0,97] p = 0,0419

Die Analyse basiert auf allen Probanden, für die eine Schätzung der Blutungsereignisse in den 12 Monaten vor Studienbeginn vorlag.

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.

Die Werte wurden über ein wiederholtes negatives binomiales Modell erhalten, das Gruppe (< 6 Jahre alt, Prophylaxe vor Studienbeginn; 6 – < 12 Jahre alt, Prophylaxe vor Studienbeginn), Periode (vor Studienbeginn; während der Studie) und Gruppe-Periode-Interaktion enthielt. Für die Modellierung der Korrelation zwischen wiederholten Werten wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

Rate Ratios und p-Werte beziehen sich auf die paarweisen Vergleiche vor Studienbeginn/während der Studie

4.3.2.3.3.1.3 Annualisierte Blutungsraten nach Art der Blutung**Daten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Eftrenonacog alfa)**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten (Art der Blutung) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Annualisierte Blutungsraten (Art der Blutung)			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	61	26	27
ABR, gesamt Median (IQR)	3,0 (1,0 – 4,4)	1,4 (0,0 – 3,4)	17,7 (10,8 – 23,2)
ABR, spontan Median (IQR)	1,04 (0,00 – 2,19)	0,88 (0,00 – 2,30)	11,8 (2,62 – 19,78)
ABR, traumatisch Median (IQR)	0,99 (0,00 – 2,13)	0,00 (0,00 – 0,78)	2,21 (0,00 – 6,81)
Unbekannt Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 1,34)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N	15	15	30
ABR, gesamt Median (IQR)	1,09 (0,00 – 2,90)	2,13 (0,00 – 4,17)	1,97 (0,00 – 3,13)
ABR, spontan Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 2,09)	0,00 (0,00 – 1,16)
ABR, traumatisch Median (IQR)	0,00 (0,00 – 2,22)	1,06 (0,00 – 2,21)	0,53 (0,00 – 2,21)
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

B-LONG

Das Ergebnis des primären Wirksamkeitsendpunktes, nämlich eine signifikant niedrigere ABR für Patienten lässt sich auch in der differenzierten Darstellung der Blutungen nach spontanen, traumatischen und Blutungen unbekannter Ursache abbilden. Hier zeigt sich, dass

– wie durch eine effektive Prophylaxe erwartet – vor allem die Rate an spontanen Blutungen durch die verschiedenen Prophylaxe-Therapieregime deutlich reduziert werden konnte.

Im Median wurden in den Behandlungsgruppen 1,04, 0,88 und 11,8 Blutungen im Jahr beobachtet (Mittelwerte: 1,65, 1,42 und 12,93).

Kids B-LONG

Spontane Blutungsraten lagen in den beiden Alterskohorten im Median bei 0,00 (Mittelwerte 0,47 und 0,79). Traumatische Blutungsraten lagen mit 0,00 und 1,06 (Mittelwerte von 1,25 und 2,01) etwas höher.

4.3.2.3.3.1.4 Annualisierte Blutungsraten nach Ort der Blutung

Daten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Eftrenonacog alfa)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten im Gelenk – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gelenkblutungen			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	61	26	27
ABR, Gelenk Median (IQR)	1,11 (0,00 – 4,01)	0,36 (0,00 – 3,24)	13,58 (6,13 – 21,61)
ABR, Gelenk, spontan Median (IQR)	0,99 (0,0-2,1)	0,00 (0,0-1,7)	5,11 (2,6-17,3)
ABR, Gelenk, traumatisch Median (IQR)	0,0 (0,0-1,1)	0	1,3 (0,0-3,6)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	
N	15	15	
ABR, Gelenk Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 2,3)	1,06 (0,0; 8,7)	
ABR, Gelenk, spontan Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 1,2)	0,0 (0,0; 2,2)	
ABR, Gelenk, traumatisch Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 1,2)	0,00 (0,0; 8,7)	

Full Analysis Set

MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten im Muskel – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Muskelblutungen			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	61	26	27
ABR, Muskel Median (IQR)	0,0 (0,00 – 1,04)	0,0 (0,00 – 0,00)	3,96 (1,02 – 6,79)
ABR, Muskel, spontan Median (IQR)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	1,0 (0,0 – 3,6)
ABR, Muskel, traumatisch Median (IQR)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	1,1 (0,0 – 2,7)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	
N	15	15	
ABR, Muskel Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 1,9)	0,00 (0,0; 3,1)	
ABR, Muskel, spontan Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 1,9)	0,00 (0,0; 1,1)	
ABR, Muskel, traumatisch Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 1,1)	0,00 (0,0; 2,1)	
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten in innenliegendem Gewebe – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Innenliegende Blutungen			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	61	26	27
ABR, innenliegende Blutungen Median (IQR)	0,0 (0,00 – 1,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 1,31)
ABR, innenliegende Blutungen, spontan Median (IQR)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)
ABR, innenliegende Blutungen, traumatisch Median (IQR)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	
N	15	15	
ABR, innenliegende Blutungen Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 3,4)	0,00 (0,0; 1,2)	
ABR, innenliegende Blutungen, spontan Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 1,2)	
ABR, innenliegende Blutungen, traumatisch Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 3,4)	0,00 (0,0; 0,0)	
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsraten Haut/Schleimhaut – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Haut-/Schleimhaut-Blutungen			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	61	26	27
ABR, Haut-/Schleimhaut- Blutungen Median (IQR)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 1,14)
ABR, Haut-/Schleimhaut- Blutungen, spontan Median (IQR)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)
ABR, Haut-/Schleimhaut- Blutungen, traumatisch Median (IQR)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	
N	15	15	
ABR, Haut-/Schleimhaut- Blutungen Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 4,3)	0,00 (0,0; 1,1)	
ABR, Haut-/Schleimhaut- Blutungen, spontan Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 0,0)	
ABR, Haut-/Schleimhaut- Blutungen, traumatisch Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 4,3)	0,00 (0,0; 1,1)	
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

B-LONG

Das Ergebnis des primären Wirksamkeitsendpunktes, nämlich eine signifikant niedrigere ABR für Patienten lässt sich auch in der differenzierten Darstellung der Blutungen nach Ort der Blutungen abbilden. Hier zeigt sich, dass – wie durch eine effektive Prophylaxe erwartet –

vor allem die Rate an Gelenk- aber auch an Muskelblutungen durch die verschiedenen Prophylaxe-Therapieregime deutlich reduziert werden konnte.

Im Median wurden in den Behandlungsgruppen 0,99, 0,00 und 5,11 spontane Gelenkblutungen im Jahr beobachtet (Mittelwerte: 1,31, 1,14 und 10,56).

Kids B-LONG

Die aufgetretenen Blutungsraten wurden nach Art der Blutung (spontan, traumatisch) und Ort der Blutung (Gelenk, Muskel, innenliegende Blutungen, Haut-/Schleimhautblutungen) differenziert (s. Tabelle 4-67 bis Tabelle 4-70, sowie Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3).

Insgesamt waren die Blutungsraten sehr niedrig, spontane Gelenkblutungen sind kaum aufgetreten. Die Rate an spontanen Gelenkblutungen lag im Median bei 0,00 in beiden Alterskohorten (Mittelwerte 0,08 und 0,49).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.2 Faktor-IX-Verbrauch – 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 4-71: Operationalisierung von Faktor-IX-Verbrauch – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	Der Verbrauch ist für die Periode der Wirksamkeitsbewertung berechnet.
Kids B-LONG	Für die wiederholte PK-Bestimmung in Gruppe 1 der B-LONG-Studie (Sequential PK Subgruppe) und für alle chirurgischen Eingriffe und Erholungsphasen von entsprechenden Eingriffen (sowohl kleinere als auch größere Eingriffe) wurde die Periode der Wirksamkeitsbewertung unterbrochen. Annualisierter Verbrauch (Verbrauch , gesamt in I.E./kg): $\frac{\text{Gesamtdosis in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} \times 365,25 \text{ je Patient}$

B-YOND	<p>In den Behandlungsgruppen 1 und 2 der Studie B-LONG startete der Zeitraum der Wirksamkeitsbewertung mit Datum und Zeitpunkt der Applikation der ersten prophylaktischen Dosis, gefolgt von einem abgeschlossenen PK-Probenahmezeitraum, und endete mit der letzten verabreichten Dosis (entweder zur Prophylaxe oder zur Behandlung einer Blutungsepisode). In Behandlungsgruppe 3 (Bedarfsbehandlung) startete der entsprechende Zeitraum mit dem Datum der letzten Probenahme zur PK-Analyse und endete entweder mit dem Datum des letzten Kontakts oder mit dem letzten Eintrag in das elektronische Tagebuch, je nachdem welches der spätere Zeitpunkt war.</p> <p>Für die Gruppe, die in der Studie B-LONG wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe erhielt, wurde mit einer Dosis von 50 I.E./kg einmal die Woche gestartet. Danach konnte die Dosis individuell angepasst werden, so dass ein Talspiegel von 1 – 3 % des Baseline Wertes an Faktor-IX-Aktivität nicht unterschritten wurde. Für diese Gruppe ist der mediane wöchentliche Verbrauch zusätzlich zum annualisierten Verbrauch (s. unten) angegeben.</p>
--------	---

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

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Gesamtverbrauch	Mittlerer Wöchentlicher Verbrauch
B-LONG	●	● ^a
Kids B-LONG	●	●
B-YOND	●	●

^aNur für Patienten der Behandlungsgruppe 1 (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe)

4.3.2.3.3.2.1 Gesamtverbrauch

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Faktor-IX-Verbrauch – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Faktor-IX-Verbrauch (gesamt) [I.E./kg]			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	61	26	27
Verbrauch, gesamt [I.E./kg] MW (SD)	2686,94 (825,969)	3371,92 (649,690)	936,70 (481,764)
Verbrauch, letzte 3 Monate in der Studie [I.E./kg] MW (SD)	2467,32 (978,529)	3497,78 (957,377)	957,73 (699,640)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N	15	15	30
Verbrauch, gesamt [I.E./kg] MW (SD)	3218,7 (572,66)	3496,2 (1015,86)	3357,5 (822,45)
Verbrauch, Prophylaxe [I.E./kg] MW (SD)	3041,5 (577,55)	3185,6 (683,71)	3113,6 (626,15)
Verbrauch, Injektionen zur Blutungsbehandlung [I.E./kg] MW (SD)	147,9 (209,89)	293,8 (515,59)	220,8 (393,83)
Verbrauch, andere Injektionen [I.E./kg] MW (SD)	29,2 (48,93)	16,9 (44,90)	23,1 (46,57)
Verbrauch, letzte 3 Monate in der Studie [I.E./kg] MW (SD)	3174,0 (957,74)	3859,3 (1615,80)	3516,6 (1371,67)

Full Analysis Set

MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Faktor-IX-Verbrauch B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Faktor-IX-Verbrauch (gesamt) [I.E./kg]				
B-YOND				
Patienten aus B-LONG				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	50	30	13	15
Verbrauch, gesamt MW (SD)	2787,2 (1122,30)	3208,2 (1436,44)	4119,3 (2458,71)	695,5 (544,01)
B-YOND				
Patienten aus Kids B-LONG				
< 6 Jahre				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	9	0	0	0
Verbrauch, gesamt MW (SD)	3238,4 (693,20)	-	-	-
6 – < 12 Jahre				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	10	5	1	0
Verbrauch, gesamt MW (SD)	3299,1 (560,98)	4084,8 (1527,82)	8987,3	-
<i>Full Analysis Set</i>				
N: Gruppengröße, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (standard deviation)				
Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014				

B-LONG

Der mediane annualisierte Verbrauch in der Zeit, in der die Wirksamkeit bewertet wurde, betrug für die Patienten, die Langzeitprophylaxe erhielten (Gruppe 1 und Gruppe 2), im Median 2686 bzw. 3371,92 I.E./kg. Patienten, die nur bei Bedarf behandelt wurden benötigten im Median entsprechend 936,70 I.E./kg.

Kids B-LONG

Der mediane annualisierte Verbrauch an Eftrenonacog alfa in der Zeit, in der die Wirksamkeit bewertet wurde, betrug 3397,7 I.E./kg mit einer Spanne von 1726 bis 3924 I.E./kg in der Altersgruppe der unter 6-Jährigen und 3296,6 (2505 bis 6729) in der Altersgruppe von 6 bis < 12. Die Ergebnisse blieben stabil in einem ähnlichen Rahmen, wenn man nur die letzten 3 Monate der Studie betrachtete oder die Betrachtung auf Patienten beschränkte, die eine Mindestdauer in der Studie beobachtet wurden (6 Monate oder 9 Monate je nachdem, ob die letzten 3 oder 6 Monate der Studie als Zeitraum herangezogen wurden) [88].

B-YOND

Der mediane annualisierte Verbrauch bei den erwachsenen und jugendlichen Patienten mit den empfohlenen Prophylaxe-Therapieregimes (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe oder individualisierte Prophylaxe (Intervall)) lag bei 2647,0 I.E./kg bzw. 2781,5 I.E./kg. Patienten, bei denen diese Therapieregimes nicht optimal waren und daher eine modifizierte Prophylaxe bekamen hatten mit im Median 3504,6 I.E./kg einen etwas höheren Verbrauch.

Patienten, die nur bei Bedarf behandelt wurden, hatten mit im Median 587,7 I.E./kg zwar einen niedrigeren Verbrauch, dieser korrelierte jedoch auch mit einer höheren Blutungsrate (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

Die pädiatrischen Patienten hatten mit einem annualisierten Verbrauch von 3327,9 I.E./kg bis 3698,2 I.E./kg in den verschiedenen Gruppen einen ähnlichen Verbrauch, mit Ausnahme von einem Patienten, der mit 8987,3 I.E./kg und Jahr behandelt wurde.

4.3.2.3.3.2 Mittlerer Wöchentlicher Verbrauch

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den mittleren wöchentlichen Faktor-IX-Verbrauch – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Faktor-IX-Verbrauch (mittlerer wöchentlicher Verbrauch)	
B-LONG	
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N = 63
N	61

Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt MW (SD) Median (IQR)	46,26 (11,304) I.E./kg 45,17 (38,12; 53,71) I.E./kg	
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, letzte 3 Monate in der Studie ^a MW (SD) Median (IQR)	43,10 (15,40) I.E./kg 40,52 (30,33; 53,76) I.E./kg	
Kids B-LONG		
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15
N	15	15
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt Median (IQR)	59,4 I.E./kg (31,0; 68,6)	57,8 I.E./kg (46,5; 110,1)
<p><i>Full Analysis Set</i> MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range) Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. ^aPatienten, die in der Studie mindestens 6 Monate unter Beobachtung waren</p>		

B-LONG

Der mediane wöchentliche Verbrauch der Patienten mit wöchentlicher dosis-optimierter Prophylaxe lag in der Studie bei 45,2 I.E./kg (IQR: 38,1 – 53,7).

Die Probanden starteten mit einer Dosis von 50 I.E./kg an Tag 1 der Studie. Anschließend wurde die Dosis individuell so angepasst, dass ein Talspiegel von 1 – 3 % nicht unterschritten wurde, für einen überwiegenden Teil der Patienten konnte die Dosis reduziert werden (s. Abbildung 10), so dass am Ende der Studie (Betrachtung der letzten 3 Monate der Studie) der mediane wöchentliche Verbrauch auf 40,5 I.E./kg gesunken war.

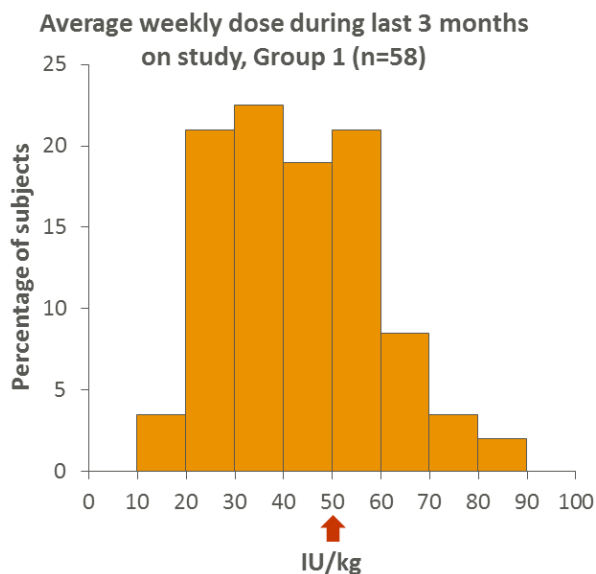


Abbildung 10: Mittlere wöchentliche Dosierung während der letzten 3 Monate in der Studie, der Pfeil gibt die Startdosis von 50 I.E./kg an

26 Patienten aus Studiengruppe 1 erhielten vor der Studie bereits eine Faktor-IX-Prophylaxe und für diese Patienten lagen zusätzlich umfassende Daten zur Dosierung sowohl ihres vorher verwendeten Faktor-IX-Präparates als auch Eftrenonacog alfa vor. Für diese Patienten wurde ein medianer wöchentlicher Verbrauch von 80 I.E./kg vor der Studie ermittelt, der einem medianen wöchentlichen Verbrauch von 38,6 I.E./kg Eftrenonacog alfa (basierend auf den letzten 3 Monaten in der Studie) gegenübersteht [59]. Trotz der Reduktion des medianen wöchentlichen Verbrauchs auf ca. die Hälfte (Wilcoxon-Rang-Test: $p < 0,001$ [59]) war die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa ausgesprochen effektiv (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

Kids B-LONG

Der mediane wöchentliche Verbrauch der Patienten mit wöchentlicher dosis-optimierter Prophylaxe lag in der Studie bei 59,4 I.E./kg (IQR: 31,0 – 68,6) bei den Patienten < 6 Jahre und bei 57,8 (IQR: 46,5 – 110,1) bei den Patienten zwischen 6 und < 12 Jahre. Die Probanden starteten mit einer Dosis von 50 – 60 I.E./kg an Tag 1 der Studie.

B-YOND

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den mittleren wöchentlichen Verbrauch in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Mittlerer wöchentlicher Verbrauch (Dosis für die Prophylaxe)		
Patienten aus B-LONG		
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)
N	50	30

Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt Median (IQR)	49,49 I.E./kg (39,88; 62,76)	50,15 I.E./kg (48,15; 61,47)
<i>Full Analysis Set</i> N: Gruppengröße Die Patienten der Studie B-LONG, die in der Studie B-YOND weiterbeobachtet wurden, konnten zwischen drei verschiedenen Prophylaxe-Therapieregimes oder einer Bedarfsbehandlung wählen. Insgesamt wechselten 16 (17,2 %) Patienten während der Studie mindestens einmal das Behandlungsregime. In der vorliegenden Tabelle sind die Ergebnisse der Patienten mit wöchentlicher dosis-optimierter Prophylaxe und mit individualisierter Prophylaxe (Intervall) dargestellt.		

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den mittleren wöchentlichen Verbrauch für pädiatrische Patienten in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Mittlerer wöchentlicher Verbrauch (Dosis für die Prophylaxe)				
Patienten aus Kids B-LONG				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe Altersgruppe < 6 Jahre	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe Altersgruppe 6 – < 12 Jahre	Individualisierte Prophylaxe (Intervall) Altersgruppe 6 – < 12 Jahre	Modifizierte Prophylaxe Altersgruppe 6 – < 12 Jahre
N	9	10	5	1
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt Median (IQR)	64,39 I.E./kg (52,33; 66,48)	63,07 I.E./kg (59,72; 64,72)	66,64 I.E./kg (63,33; 69,49)	157,86 I.E./kg (157,86; 157,86)
<i>Full Analysis Set</i> N: Gruppengröße Die Patienten der Studie Kids B-LONG, die in der Studie B-YOND weiterbeobachtet wurden, konnten zwischen drei verschiedenen Prophylaxe-Therapieregimes wählen. Insgesamt wechselten 2 (14,3 %) Patienten während der Studie einmal das Behandlungsregime.				

In der Extensionsstudie lag der mediane wöchentliche Verbrauch für die Prophylaxe bei den jugendlichen und erwachsenen Patienten bei 49,49 I.E./kg respektive 50,15 I.E./kg in Abhängigkeit von dem verwendeten Therapieregime.

Bei den pädiatrischen Patienten lag der mediane Verbrauch mit 63,36 bis 66,64 I.E./kg in den verschiedenen Alters- und Behandlungsgruppen ein wenig höher als bei den älteren Patienten, jedoch konsistent in einem niedrigen Bereich, mit Ausnahme eines einzelnen Patienten, der mit einem wöchentlichen Verbrauch von 157,86 I.E./kg einen erhöhten Bedarf an Eftrenonacog alfa hatte.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland

eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3 Dosierungsintervall – 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 Dosierungsintervall – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG (B-YOND)	In der Gruppe, die individualisierte Prophylaxe (Intervall) erhielt (Gruppe 2) begannen die Patienten mit einem Therapieregime, in dem 100 I.E./kg in einem Dosierungsintervall von 10 Tagen verabreicht wurden. Anschließend wurde das Dosierungsintervall individuell so angepasst, dass ein Talspiegel von 1 – 3 % nicht unterschritten wurde.
Kids B-LONG (B-YOND)	Entsprechend des Studienprotokolls versuchte der jeweilige Prüfarzt, die niedrigste wirksame Dosierung für den Patienten herauszufinden. Basis für die Bewertung waren die PK-Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie, folgende Faktor IX Tal- und Spitzenspiegel, das Ausmaß an körperlicher Aktivität und Blutungsneigung. Das Auftreten einer spontanen Blutung erforderte eine Überprüfung des prophylaktischen Therapieregimes. Die prophylaktische Behandlung startete mit einer wöchentlichen Dosierung von 50-60 I.E./kg, basierend auf der PK-Bewertung und/oder klinischem Bedarf. Das Therapieregime konnte im Verlauf der Studie angepasst werden (in Schritten von mind. 10 I.E./kg) bis zu einer maximalen Dosierung von 100 I.E./kg und einer Applikationshäufigkeit von 1-2mal pro Woche.

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Dosierungsintervall
B-LONG	•
Kids B-LONG	•
B-YOND	•

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Dosierungsintervall in B-LONG – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Dosierungsintervall	
B-LONG	
	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall); N = 29
N	26
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen, gesamt Median (IQR)	12,53 (10,38; 13,37)
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen, letzte 3 Monate in der Studie Median (IQR)	14,00 (11,29; 14,00)
<i>Full Analysis Set</i>	
N: Gruppengröße, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)	
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.	

B-LONG

In Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall)) begannen die Patienten mit einem Therapieregime, in dem 100 I.E./kg in einem Dosierungsintervall von 10 Tagen verabreicht wurden. Anschließend wurde das Dosierungsintervall individuell so angepasst, dass ein Talspiegel von 1 – 3 % nicht unterschritten wurde. Das mediane Dosierungsintervall in der Studie betrug 12,53 Tage (IQR: 10,38 – 13,37). Für den überwiegenden Teil der Patienten konnte das Dosierungsintervall im Verlauf der Studie verlängert werden, bei über der Hälfte der Patienten (53,8 %) auf 14 Tage oder mehr (s. Abbildung 11), so dass das mediane Dosierungsintervall am Ende der Studie (Betrachtung der letzten 3 Monate in der Studie) 14 Tage betrug.

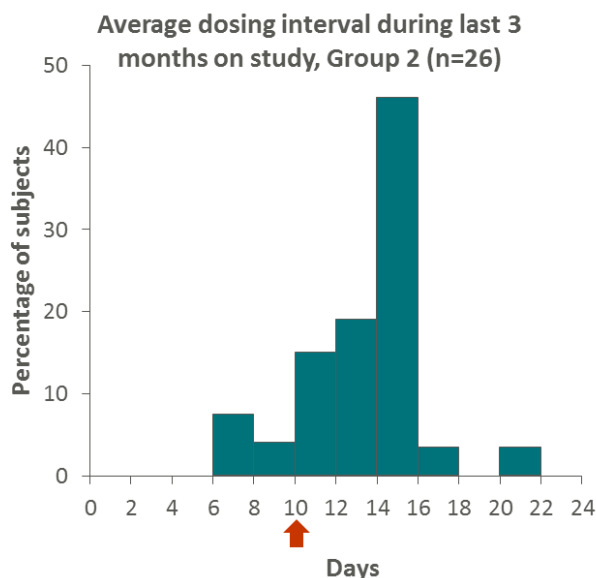


Abbildung 11: Mittleres Dosierungsintervall während der letzten 3 Monate in der Studie, der Pfeil gibt das Startintervall von 10 Tagen an

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Dosierungsintervall in Kids B-LONG – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N ^a	11	14	25
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen, letzte 6 Monate in der Studie Median (IQR)	6,97 (6,95; 7,00)	7,00 (6,96; 7,00)	6,99 (6,95; 7,00)
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			
^a Nur Patienten, die mindestens 9 Monate in der Studie waren			

Kids B-LONG

In der Studie Kids B-LONG betrug das mediane Dosierungsintervall 6,99 Tage, Unterschiede zwischen den beiden Alterskohorten konnten nicht beobachtet werden. Der überwiegende Teil der Probanden blieb im Verlauf der Studie bei dem initial festgelegten Dosierungsintervall (29 von 30 Patienten, entsprechend 96,7 %). Die mediane Anzahl an Änderungen des Dosierungsintervalls betrug 0 (Spanne von 0 – 1).

B-YOND

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Dosierungsintervall in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Dosierungsintervall		
Patienten aus B-LONG		
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)
N	50	30
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen, gesamt Median (IQR)	7,0 (7,0; 7,0)	13,7 (10,1; 14,0)
<i>Full Analysis Set</i>		
N: Gruppengröße, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)		
Die Patienten der Studie B-LONG, die in der Studie B-YOND weiterbeobachtet wurden, konnten zwischen drei verschiedenen Prophylaxe-Therapieregimes oder einer Bedarfsbehandlung wählen. Insgesamt wechselten 16 (17,2 %) Patienten während der Studie mindestens einmal das Behandlungsregime. In der vorliegenden Tabelle sind die Ergebnisse der Patienten mit wöchentlicher dosis-optimierter Prophylaxe und mit individualisierter Prophylaxe (Intervall) dargestellt.		

Das mediane Dosierungsintervall der Patienten in B-YOND, die vormals in der Studie B-LONG eingeschlossen waren, war stark abhängig von dem von den Patienten gemeinsam mit dem behandelnden Arzt gewählten Therapieregime: Bei Patienten, die eine wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe erhielten, betrug das mediane Dosierungsintervall 7 Tage, was für eine gute Adhärenz der Patienten auf ihr Therapieregime spricht. Für die Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe (Intervall) erhielten, wurde ein medianes Dosierungsintervall von 13,7 Tagen beobachtet. Somit konnte der in der B-LONG Studie beobachtete Trend von Dosierungsintervallen oberhalb der 10 Tage, die zu Beginn der Therapie empfohlen wurden, auch in der Langzeitanwendung bestätigt werden.

Die Patienten aus Kids-B-LONG, die in der Studie B-YOND weiter beobachtet wurden, wurden zu einem großen Teil mit einer wöchentlichen dosis-optimierten Prophylaxe behandelt: Alle Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren und 10 Patienten der älteren Patientengruppe (6 – < 12 Jahre) erhielten eine wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe. In diesen Patientengruppen betrug das mediane Dosierungsintervall 7 Tage, die Patienten waren dem Therapieregime adhären. Lediglich 5 Patienten in der Altersgruppe von 6 – < 12 Jahre bekamen eine individualisierte Prophylaxe (Intervall), in dieser Gruppe wurde ein medianes Dosierungsintervall von 10,02 Tagen (IQR: 9,99; 10,84) beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande,

Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.4 Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode – 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 4-83: Operationalisierung von Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	Für die Analyse dieses Endpunktes wurden zwei Definitionen für die „letzte Injektion“ verwendet. Eine Definition war die letzte Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer akuten Blutungsepisode und die andere war die letzte Injektion von Eftrenonacog alfa, die für irgendeinen Grund verabreicht wurde (d. h., inklusive Prophylaxe und „andere Gründe“).
Kids B-LONG	Anzahl an Tagen von der letzten Dosis zur Prophylaxe bis zum Beginn einer neuen spontanen Blutungsepisode.

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode
B-LONG	•
Kids B-LONG	•

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	35	13	27
Anzahl an bewertbaren Blutungsepisoden, die in die Analyse eingeflossen sind	110	45	359
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	40,78 (14,10 – 78,63)	39,48 (26,05 – 84,82)	13,42 (8,00 – 22,83)
Pro Patient Median (IQR)	59,52 (37,39 – 88,78)	76,13 (51,38 – 98,29)	19,67 (15,61 – 32,86)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N (Patienten mit bewertbaren spontanen Blutungsepisoden)	4	6	10
Anzahl an bewertbaren Blutungsepisoden, die in die Analyse eingeflossen sind	5	11	16
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	3,97 (0,71 – 4,27)	5,55 (3,30 – 6,04)	4,90 (2,97 – 5,94)
Pro Patient Median (IQR)	4,12 (2,33 – 5,30)	5,52 (4,41 – 6,04)	4,86 (3,97 – 6,04)
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in den Behandlungsgruppen 1 und 2 in der B-LONG-Studie, sowie in der Kids B-LONG-Studie beginnt mit der ersten prophylaktischen Dosis an Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund für die Gabe der letzten Dosis). Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in Gruppe 3 beginnt zum Zeitpunkt der letzten Probenahme der PK-Phase und endet am Tag der letzten Studienvisite. Die Zeiträume der PK-Analyse und während chirurgischen Eingriffen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgenommen.			
Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.			
Blutungsepisoden vom Typ „unbekannte Ursache“ sind in die Analyse nicht eingeflossen, da es für diese Blutungsepisoden keinen dokumentierten Zeitpunkt ihres Beginns gibt. Die Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode bis zum Auftreten einer neuen Blutung ist über alle bewertbaren Blutungsepisoden pro Patient gemittelt.			

B-LONG

Das mediane Intervall zwischen der letzten Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode bis zur Behandlung einer neu aufgetretenen Blutungsepisode war bei den Patienten unter Prophylaxe mit 40,8 bzw. 39,5 Tagen deutlich länger als bei den Patienten unter Bedarfsbehandlung (13,4 Tage).

Dieses Ergebnis ist konsistent mit den signifikant niedrigeren annualisierten Blutungsraten unter prophylaktischer Behandlung.

Kids B-LONG

Die mediane Zeit von der letzten Injektion von Eftrenonacog alfa zur Prophylaxe bis ein Blutungsereignis eintrat betrug 4,90 Tage. Da die Blutungsraten insgesamt sehr niedrig waren, sind nur 16 Blutungsereignisse in die Analyse eingeflossen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.5 Ansprechen auf die Behandlung – 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 4-86: Operationalisierung von Ansprechen auf die Behandlung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																
B-LONG	<u>Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten</u>																
Kids B-LONG	Bewertung des Ansprechens auf die erste Eftrenonacog alfa-Injektion bei jeder Blutungsepisode. Prozentangaben basieren auf die Anzahl an Blutungsepisoden, für die ein Ansprechen auf die erste Injektion dokumentiert wurde.																
B-YOND	<p>Mit Hilfe ihres elektronischen Tagebuchs wurde das Ansprechen auf jede Behandlung durch die Probanden in den Behandlungsgruppen 1, 2, 3 und 4 vorgenommen. Die Bewertung im EPD hatte innerhalb von 8 – 12 Stunden nach der Behandlung zu erfolgen.</p> <p>Für die Bewertung wurde die folgende 4-Punkte-Skala verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Exzellent“: Sofortige Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Injektion. • „Gut“: Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Injektion, eine weitere Injektion nach 24 bis 48 Stunden wird für eine komplette Überwindung der Blutungsepisode ggf. benötigt. • „Moderat“: Wahrscheinlicher oder geringer vorteilhafter Effekt innerhalb von 8 Stunden nach der Injektion, es werden mehr als eine Injektion benötigt. • „Kein Ansprechen“: keine Verbesserung oder der Zustand verschlechtert sich innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Injektion. <p><u>Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Prüfarzt/Behandler</u></p> <p>Erhebung: durch den Prüfarzt anhand einer vier-Punkte Skala an jeder Visite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Exzellent“: Blutungsepisoden sprachen auf weniger oder eine äquivalente Anzahl an Injektionen als üblich an, oder auf eine geringere oder äquivalente Dosis an Eftrenonacog alfa, oder die Rate an Durchbruchblutungen während der Prophylaxe war geringer oder entsprechend den üblichen Beobachtungen. • „Effektiv“: Die meisten der Blutungsepisoden sprachen auf die gleiche Anzahl Injektionen und vergleichbare Dosierung wie üblicherweise beobachtet an, aber einige Blutungsepisoden benötigten auch mehr Injektionen oder höhere Dosierungen oder es gab einen geringen Anstieg der Anzahl an Durchbruchblutungen. • „Teilweise effektiv“: Blutungsepisoden benötigten oft mehr Injektionen und/oder höhere Dosierungen als erwartet oder eine adäquate Verhinderung von Durchbruchblutungen unter Prophylaxe benötigte häufigere Injektionen und/oder höhere Dosierungen als erwartet. • „Nicht effektiv“: Generelles Versagen in der Kontrolle der Hämostase oder die Kontrolle der Hämostase benötigte die Anwendung zusätzlicher Arzneimittel. <p>Auswertung: Der Prozentsatz der absoluten Anzahl an Antworten pro Kategorie aller Patienten wird präsentiert. Mehrfachantworten pro Patient werden gezählt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Bewertung des Ansprechens durch die Patienten (B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>V1</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>V5</th> <th>V6</th> <th>V7</th> <th>Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(Screening)</td> <td>(Baseline, Woche 1-3)</td> <td>(Woche 4)</td> <td>(Woche 16)</td> <td>(Woche 26)</td> <td>(Woche 39)</td> <td>(Woche 52)</td> <td>(Telefonanruf)</td> </tr> </tbody> </table>	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Follow-up	(Screening)	(Baseline, Woche 1-3)	(Woche 4)	(Woche 16)	(Woche 26)	(Woche 39)	(Woche 52)	(Telefonanruf)
V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Follow-up										
(Screening)	(Baseline, Woche 1-3)	(Woche 4)	(Woche 16)	(Woche 26)	(Woche 39)	(Woche 52)	(Telefonanruf)										

		✓	✓	✓	✓	✓				
Erhebungszeitpunkte: Bewertung des Ansprechens auf das Prophylaxe-Therapieregime durch den Behandler (B-LONG Behandlungsgruppen 1 & 2)										
V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)			
		✓	✓	✓	✓	✓				
Erhebungszeitpunkte: Bewertung des Ansprechens auf das Prophylaxe-Therapieregime durch den Behandler (Kids B-LONG)										
Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)
						✓	✓	✓	✓	

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung
B-LONG	●
Kids B-LONG	●
B-YOND	●

4.3.2.3.3.5.1 Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung der Blutungsepisoden durch den Patienten

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung, Blutungsepisoden (Bewertung durch den Patienten) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Ansprechen auf die Behandlung, Blutungsepisoden (Bewertung durch den Patienten)			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	47	15	27
Anzahl an untersuchen Blutungsepisoden	156	63	394
Exzellente oder gut	123 (78,8 %)	47 (74,6 %)	343 (87,1 %)
Exzellente	55 (35,3 %)	20 (31,7 %)	147 (37,3 %)
Gut	68 (43,6 %)	27 (42,9 %)	196 (49,7 %)
Moderat	29 (18,6 %)	14 (22,2 %)	47 (11,9 %)
Kein Ansprechen	5 (2,6 %)	2 (3,2 %)	4 (1,0 %)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N	15	30	45
Anzahl an untersuchen Blutungsepisoden	14	26	40
Exzellente oder gut	13 (92,9 %)	22 (84,6 %)	35 (87,5 %)
Exzellente	7 (50,0 %)	8 (30,8 %)	15 (37,5 %)
Gut	6 (42,9 %)	14 (53,8 %)	20 (50,0 %)
Moderat	1 (7,1 %)	4 (15,4 %)	5 (12,5 %)
Kein Ansprechen	0	0	0
<i>Full Analysis Set</i> MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range) Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

B-LONG

Die Bewertung der Patienten des Ansprechens der Behandlung beinhaltet die Geschwindigkeit der Behandlung (innerhalb von 8 Stunden nach Beginn der Blutung).

Blutungsepisoden wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, wenn die Information über den Zeitpunkt des Beginns der Blutung fehlte.

Von den 613 bewerteten Blutungsepisoden wurde die Wirksamkeit der Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei 83,5 % (513 Blutungsepisoden) als exzellent oder gut beurteilt.

Kids B-LONG

Die Bewertung der Patienten des Ansprechens der Behandlung beinhaltete die Geschwindigkeit der Behandlung (innerhalb von 8 Stunden nach Beginn der Blutung). Blutungsepisoden wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, wenn die Information über den Zeitpunkt des Beginns der Blutung fehlte.

Von den 40 bewerteten Blutungsepisoden, die innerhalb von 8 Stunden behandelt worden sind, wurde die Wirksamkeit der Behandlung mit Eftrenonacog alfa für 35 Episoden als exzellent oder gut beurteilt, dies entspricht 87,5 %.

4.3.2.3.3.5.2 Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung der Injektionen durch den Patienten

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung, Injektionen (Bewertung durch den Patienten) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Ansprechen auf die Behandlung, Injektionen (Bewertung durch den Patienten)			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
Anzahl an untersuchen Injektionen	191	74	425
Exzellent oder gut	146 (76,4 %)	57 (77,0 %)	363 (85,4 %)
Moderat	40 (20,9 %)	15 (20,3 %)	55 (12,9 %)
Kein Ansprechen	5 (2,6 %)	2 (2,7 %)	7 (1,6 %)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
Anzahl an untersuchen Injektionen ^a	22	45	67
Exzellent oder gut	20 (90,9 %)	40 (88,9 %)	60 (89,6 %)
Exzellent	10 (45,5 %)	19 (42,2 %)	29 (43,3 %)
Gut	10 (45,5 %)	21 (46,7 %)	31 (46,3 %)
Moderat	1 (4,5 %)	5 (11,1 %)	6 (9,0 %)

Kein Ansprechen	1 (4,5 %)	0	1 (1,5 %)
<p><i>Full Analysis Set</i></p> <p>MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)</p> <p>^aBasierend auf allen Injektionen mit einer Bewertung, eine Auswertung der Ergebnisse reduziert auf die ersten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode ergibt ähnliche Ergebnisse [88]</p> <p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p>			

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Ansprechen auf die Behandlung (Injektionen zur Behandlung)				
B-YOND				
Patienten aus B-LONG				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	50	30	13	15
Anzahl an untersuchen Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	352	271	134	414
Exzellent oder gut	244 (69,3 %)	226 (83,4 %)	103 (76,9 %)	392 (94,7 %)
Exzellent	105 (29,8 %)	95 (35,1 %)	26 (19,4 %)	133 (32,1 %)
Gut	139 (39,5 %)	131 (48,3 %)	77 (57,5 %)	259 (62,2 %)
Moderat	86 (24,4 %)	39 (14,4 %)	28 (20,9 %)	20 (4,8 %)
Kein Ansprechen	22 (6,3 %)	6 (2,2 %)	3 (2,2 %)	2 (0,5 %)
B-YOND				
Patienten aus Kids B-LONG				
	< 6 Jahre			
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	9	0	0	0
Anzahl an untersuchen Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	14	-	-	-
Exzellent oder gut	14 (100,0 %)	-	-	-
Exzellent	10 (71,4 %)	-	-	-
Gut	4 (28,6 %)	-	-	-

Moderat	0	-	-	-
Kein Ansprechen	0	-	-	-
	6 – < 12 Jahre			
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
N	10	5	1	0
Anzahl an untersuchen Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	36	17	6	-
Exzellente oder gut	28 (77,8 %)	8 (47,1 %)	4 (66,7 %)	-
Exzellente	23 (63,9 %)	2 (11,8 %)	1 (16,7 %)	-
Gut	5 (13,9 %)	6 (35,3 %)	3 (50,0 %)	-
Moderat	6 (16,7 %)	2 (11,8 %)	2 (33,3 %)	-
Kein Ansprechen	2 (5,6 %)	7 (41,2 %)	0	-
<i>Full Analysis Set</i>				
N: Gruppengröße				
Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014				

B-LONG

Von den insgesamt 714 Injektionen, die den Patienten in den Studienarmen 1, 2 und 3 zur Behandlung von Blutungen verabreicht worden sind, lag für 690 eine Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten vor. 82,0 % der Injektionen (566) wurden als exzellente oder gut wirksam bewertet.

Kids B-LONG

Insgesamt wurden von den Eftrenonacog alfa-Injektionen 89,6 % als exzellente oder gut wirksam bewertet. 80 Injektionen wurden zur Behandlung von Blutungsereignissen verabreicht und für 67 davon lag eine Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten vor.

Es gab in der Gruppe der Patienten < 6 Jahre ein Fall, wo die Injektion als unwirksam bewertet wurde. In diesem Fall handelt es sich um einen Probanden, bei dem nach einem Sturz gefolgt von Erbrechen ein Verdacht auf eine intrakranielle Blutung bestand. Daher wurde direkt mit Eftrenonacog alfa behandelt, ein anschließend durchgeführter Computertomographie-Scan zeigte jedoch, dass gar keine intrakranielle Blutung eingetreten war.

B-YOND

Die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa konnte auch über längere Zeit gezeigt werden, durch Beobachtung der Patienten in der Extensionsstudie B-YOND: Insgesamt wurden in der Studie bis zum Datenschnitt für die Interimsanalyse 1244 Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden verabreicht. Die Wirksamkeit von 81,9 % dieser Injektionen (1019) wurde

als exzellent oder gut bewertet, dabei wurde in Bezug auf die verschiedenen Alters- und Behandlungsgruppen Spannen von 47,1 bis 100,0 % beobachtet.

4.3.2.3.3.5.3 Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Prüfarzt/Behandler

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler)			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	61	26	27
Anzahl an ausgewerteten Antworten	267	123	96
Exzellent	199 (74,5 %)	90 (73,2 %)	56 (58,3 %)
Effektiv	65 (24,3 %)	32 (26,0 %)	38 (39,6 %)
Teilweise effektiv	3 (1,1 %)	1 (0,8 %)	2 (2,1 %)
Nicht effektiv	0	0	0
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N	15	15	30
Anzahl an ausgewerteten Antworten	48	59	107
Exzellent	41 (85,4 %)	53 (89,8 %)	94 (87,9 %)
Effektiv	7 (14,6 %)	6 (10,2 %)	13 (12,1 %)
Teilweise effektiv	0	0	0
Nicht effektiv	0	0	0
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler) B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Ansprechen auf die Behandlung (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler)	
B-YOND	
Patienten aus B-LONG	
N	93
Anzahl an ausgewerteten Antworten	500
Exzellent	369 (73,8 %)
Effektiv	123 (24,6 %)
Teilweise effektiv	8 (1,6 %)
Nicht effektiv	0
Patienten aus Kids B-LONG	
N	23
Anzahl an ausgewerteten Antworten	53
Exzellent	41 (77,4 %)
Effektiv	10 (18,9 %)
Teilweise effektiv	2 (3,8 %)
Nicht effektiv	0
<i>Full Analysis Set</i>	
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße	
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.	

B-LONG

Die Prüfarzte/Behandler bewerteten das generelle Ansprechen auf die Behandlung auf das jeweilige Therapieregime in 98,8 % der Patientensiten als entweder exzellent oder effektiv. Für einen Großteil der Patienten wurde die Behandlung mit „exzellent“ bewertet (74,5 % in Gruppe 1, 73,2 % in Gruppe 2 und 58,3 % in Gruppe 3). In keinem der drei Behandlungsgruppen gab es Patienten, bei denen Eftrenonacog alfa als „nicht effektiv“ eingestuft worden ist.

Tabelle 4-91 gibt die Ergebnisse über den gesamten Behandlungsverlauf an. Die Bewertung war über die verschiedenen Erhebungszeitpunkte hinweg konsistent [76].

Kids B-LONG

Die Prüfarzte/Behandler bewerteten das generelle Ansprechen auf die Behandlung auf das jeweilige Therapieregime in 100 % der Patientensvisiten als entweder exzellent oder effektiv. Für einen Großteil der Patienten wurde die Behandlung mit „exzellent“ bewertet (85,4 % in der Alterskohorte < 6 Jahre und 89,9 % in der Alterskohorte 6 bis < 12). In keinem der beiden Behandlungsgruppen gab es Patienten, bei denen Eftrenonacog alfa als „nicht effektiv“ oder „teilweise effektiv“ eingestuft worden ist.

Tabelle 4-91 gibt die Ergebnisse über den gesamten Behandlungsverlauf an. Die Bewertung war über die verschiedenen Erhebungszeitpunkte hinweg konsistent [88].

B-YOND

Die Prüfarzte/Behandler bewerteten das generelle Ansprechen auf die Behandlung mit Ausnahme von 8 Visiten als exzellent oder effektiv (Patienten, die vormals in B-LONG eingeschlossen waren). Bei den Ausnahmen war die Einstufung „teilweise effektiv“, eine Beurteilung als „nicht effektiv“ fand zu keinem Zeitpunkt für keinen Patienten statt. Für die pädiatrischen Patienten ergibt sich ein vergleichbares Bild [57].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.6 Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – 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 4-93: Operationalisierung von Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	Die Anzahl an Injektionen und auch die mittlere Dosis pro Injektion (in I.E./kg), die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurde, wurden sowohl in Bezug auf die behandelten Blutungsepisoden als auch in Bezug auf die Probanden erfasst.
Kids B-LONG	
B-YOND	Die Injektionen pro Behandlung umfassten dabei die initiale Injektion für die Behandlung einer spontanen, traumatischen oder sonstigen (unbekannte Ursache) Blutung plus alle Injektionen, die als Folgebehandlung dieser Blutungsepisode angesehen 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden	Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurde
B-LONG	•	•
Kids B-LONG	•	•
B-YOND	•	•

Tabelle 4-95: Übersicht für Blutungsepisoden, die mit einer Injektion ausreichend behandelt werden konnten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
Pro Patient			
N	47	15	27
1 - < 2	42 (89,4 %)	15 (100 %)	26 (96,3 %)
2 - < 3	4 (8,5 %)	0	1 (3,7 %)
3 - < 4	1 (2,1 %)	0	0
≥ 4	0	0	0
1 - < 2	42 (89,4 %)	15 (100 %)	26 (96,3 %)
≥ 2	5 (10,6 %)	0	1 (3,7 %)
Pro Blutungsepisode			
N	167	67	402
1	142 (85,0 %)	57 (85,1 %)	376 (93,5 %)
2	15 (9,0 %)	8 (11,9 %)	21 (5,2 %)
3	10 (6,0 %)	2 (3,0 %)	5 (1,2 %)
4	0	0	0
> 4	0	0	0
1	142 (85,0 %)	57 (85,1 %)	376 (93,5 %)
> 1	25 (15,0 %)	10 (14,9 %)	26 (6,5 %)
≤ 2	157 (94,0 %)	65 (97,0 %)	397 (98,8 %)
> 2	10 (6,0 %)	2 (3,0 %)	5 (1,2 %)

Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
Pro Patient			
N	9	11	20
1 - < 2	8 (88,9 %)	9 (81,8 %)	17 (85,0 %)
2 - < 3	0	2 (18,2 %)	2 (10,0 %)
3 - < 4	1 (11,1 %)	0	1 (5,0 %)
≥ 4	0	0	0
Pro Blutungsepisode			
N	22	38	60
1	19 (86,4 %)	26 (68,4 %)	45 (75,0 %)
2	2 (9,1 %)	8 (21,1 %)	10 (16,7 %)
3	1 (4,5 %)	4 (10,5 %)	5 (8,3 %)
4	0	0	0
> 4	0	0	0
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	47	15	27
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	167	67	402
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)
Pro Patient Median (IQR)	1,00 (1,00 – 1,25)	1,09 (1,00 – 1,33)	1,04 (1,00 – 1,08)

Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N	9	11	20
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	22	38	60
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	1,0 (1,0 – 1,5)
Pro Patient Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,2)	1,0 (1,0 – 1,7)	1,0 (1,0 – 1,4)
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Anzahl an Injektion, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden (aufgeteilt nach Ort der Blutung)			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	47	15	27
Gelenk Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0) n = 125	1,0 (1,0 – 1,0) n = 52	1,0 (1,0 – 1,0) n = 314
Muskel Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0) n = 35	1,0 (1,0 – 1,0) n = 10	1,0 (1,0 – 1,0) n = 90
Innenliegende Blutungen Median (IQR)	1,0 (1,0 – 2,0) n = 9	2,0 (1,0 – 2,0) n = 3	1,0 (1,0 – 2,0) n = 11
Haut/Schleimhaut Median (IQR)	1,0 (1,0 – 2,0) n = 11	1,0 (1,0 – 1,0) n = 4	1,0 (1,0 – 1,0) n = 21
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30

N	9	11	20
Gelenk Median (IQR)	1,00 (1,00 – 2,00) n = 3	1,00 (1,00 – 2,00) n = 25	1,00 (1,00 – 2,00) n = 28
Muskel Median (IQR)	1,00 (1,00 – 2,00) n = 4	1,00 (1,00 – 2,00) n = 8	1,00 (1,00 – 2,00) n = 12
Innenliegende Blutungen Median (IQR)	1,00 (1,00 – 1,00) n = 6	2,00 (2,00 – 2,00) n = 2	1,00 (1,00 – 1,50) n = 8
Haut/Schleimhaut Median (IQR)	1,00 (1,00 – 1,00) n = 12	1,00 (1,00 – 1,00) n = 3	1,00 (1,00 – 1,00) n = 15

Full Analysis Set
 MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)
 Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Tabelle 4-98: Übersicht für Injektionen, die mit einer Injektion ausreichend behandelt sind in B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden				
B-YOND				
Patienten aus B-LONG				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
N	50	30	13	15
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	306	220	107	380
Blutungsepisoden, die mit einer Injektion ausreichend behandelt sind (Anteil)	81,7 %	85,9 %	86,0 %	92,9 %
B-YOND				
Patienten aus Kids B-LONG				
	< 6 Jahre			
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
N	9	0	0	0
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	11	-	-	-

Blutungsepisoden, die mit einer Injektion ausreichend behandelt sind (Anteil)	90,9 %			
	6 – < 12 Jahre			
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	10	5	1	0
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	33	13	3	-
Blutungsepisoden, die mit einer Injektion ausreichend behandelt sind (Anteil)	87,9 %			
<i>Full Analysis Set</i>				
N: Gruppengröße, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)				
Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014				

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden				
B-YOND				
Patienten aus B-LONG				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	50	30	13	15
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	306	220	107	380
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)
Pro Patient Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,4)	1,0 (1,0 – 1,3)	1,0 (1,0 – 1,3)	1,0 (1,0 – 1,1)
B-YOND				
Patienten aus Kids B-LONG				
	< 6 Jahre			
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	9	0	0	0
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	11	-	-	-

Pro Blutungsepisode Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	-	-	-
Pro Patient Median (IQR)	1,0 (1,0 – 4,0)	-	-	-
6 – < 12 Jahre				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
N	10	5	1	0
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	33	13	3	-
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	2,0 (2,0 – 4,0)	-
Pro Patient Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,1)	1,4 (1,0 – 1,5)	2,7 (2,7 – 2,7)	-
<i>Full Analysis Set</i>				
N: Gruppengröße, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)				
Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014				

B-LONG

Insgesamt war für die Behandlung von 90,4 % der Blutungen (575 von 636) nur eine einzige Injektion Eftrenonacog alfa notwendig, 97,3 % der Blutungen benötigten maximal 2 Injektionen. Es sind über alle Behandlungsgruppen hinweg keine Blutungen aufgetreten, für deren Behandlung 4 oder mehr Injektionen des zu bewertenden Arzneimittels notwendig gewesen wären.

In den einzelnen Behandlungsgruppen war in Gruppe 1 eine Injektion in 85,0 % der Blutungsereignisse ausreichend zur Behandlung, in Gruppe 2 in 85,1 % und in Gruppe 3 in 93,5 % der Fälle. Konsistent mit diesen Ergebnissen war ein Median von 1 bei der Betrachtung der Anzahl an Injektionen, die zur Behandlung benötigt wurden (bezogen auf Blutungen, die innerhalb von 8 Stunden nachdem die ersten Anzeichen beobachtet wurden, auch behandelt wurden).

Kids B-LONG

Insgesamt war für fast alle (91,7 %) Blutungen lediglich eine oder maximal zwei Injektionen für die Behandlung notwendig, 75 % sprachen bereits auf die erste Injektion an. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis betrug die mediane Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutung benötigt wurde, 1.

B-YOND

Die Analyse der Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutung benötigt wurde, war in 87,3 % aller Fälle 1 bei Patienten, die vorher in der Studie B-LONG eingeschlossen

waren, 97,2 % der Blutungsepisoden konnten mit 1 – 2 Injektionen behandelt werden. Die mediane Anzahl an Injektionen war konsistent über alle Behandlungsgruppen 1.

Bei den pädiatrischen Patienten waren in der jüngeren Alterskohorte (< 6 Jahre), die wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe erhielten bei 90,9 % der Blutungsepisoden eine Injektion für die Behandlung ausreichend, bei den älteren Patienten (6 – < 12 Jahre) betrug der entsprechend Anteil 87,9 %. Die mediane Anzahl benötigter Injektionen betrug in beiden Alterskohorten 1. Über alle Behandlungsgruppen der pädiatrischen Patienten betrachtet ließen sich 80 % der Blutungsepisoden mit einer Injektion und 95 % der Blutungsepisoden mit 1 – 2 Injektionen behandeln.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Dosis pro Injektion, die für die Behandlung einer Blutung benötigt wurde (nach Ort der Blutung) – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Dosis pro Injektion, die für die Behandlung einer Blutung benötigt wurde (nach Ort der Blutung)			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	47	15	27
Gelenk Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	50,14 (31,65 – 61,64) n = 124	45,29 (35,71 – 97,41) n = 52	46,73 (33,33 – 60,79) n = 313
Muskel Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	55,56 (46,89 – 88,16) n = 35	67,17 (33,63 – 87,46) n = 10	46,57 (33,33 – 60,79) n = 90
Innenliegende Blutungen Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	48,72 (41,67 – 125,00) n = 9	70,26 (33,63 – 131,72) n = 3	46,73 (33,33 – 61,07) n = 11
Haut/Schleimhaut Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	46,89 (38,67 – 79,55) n = 11	48,48 (34,50 – 79,69) n = 4	22,22 (20,83 – 36,36) n = 21
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N	9	11	20
Gesamt Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	63,70 (50,68 – 95,54) n = 22	62,92 (47,17 – 106,60) n = 38	63,51 (48,92 – 99,44) n = 60

Spontane Blutungen Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	58,82 (51,68 – 58,82) n = 5	52,72 (27,64 – 70,43) n = 11	53,04 (38,63 – 62,70) n = 16
Gelenk Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	63,29 (31,06 – 133,33) n = 3	70,43 (52,72 – 114,29) n = 25	67,08 (52,72 – 115,97) n = 28
Muskel Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	41,97 (31,47 – 73,61) n = 4	68,86 (50,89 – 97,03) n = 8	52,87 (41,57 – 90,38) n = 12
Innenliegende Blutungen Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	83,69 (58,82 – 127,39) n = 6	76,70 (46,58 – 106,62) n = 2	83,69 (58,82 – 117,00) n = 8
Haut/Schleimhaut Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	58,82 (47,93 – 65,37) n = 12	27,03 (23,44 – 29,41) n = 3	57,47 (30,12 – 64,52) n = 15

Full Analysis Set

MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein chirurgischer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Dosis pro Injektion, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt: Dosis pro Injektion, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurde				
B-YOND				
Patienten aus B-LONG				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
N	50	30	13	15
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	306	220	107	380
Gesamtdosis [I.E./kg] Median (IQR)	52,85 (40,00 – 68,57)	47,91 (33,33 – 69,96)	54,87 (41,15 – 74,85)	39,42 (32,49 – 53,01)
B-YOND				
Patienten aus Kids B-LONG				
	< 6 Jahre			

	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
N	9	0	0	0
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	11	-	-	-
Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	58,82 (58,82 – 69,06)	-	-	-
6 – < 12 Jahre				
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
N	10	5	1	0
Anzahl an Blutungsepisoden, die bewertet wurden	33	13	3	-
Dosis [I.E./kg] Median (IQR)	56,82 (43,23 – 93,58)	69,44 (49,75 – 99,50)	207,97 (185,95 – 388,43)	-
<i>Full Analysis Set</i>				
N: Gruppengröße, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (standard deviation), IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)				
Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014				

B-LONG

Pro Blutungsepisode betrug die mediane Dosis pro Injektion, die zur Behandlung benötigt wurde, 46,1 I.E./kg, die mediane totale Dosis betrug 47,0 I.E./kg. Die ähnlichen Werte der medianen totalen Dosis und der medianen Dosis pro Injektion sind der Tatsache geschuldet, dass der bei weitem überwiegende Teil der Blutungsepisoden mit einer einzigen Injektion ausreichend behandelt war.

Kids B-LONG

Die mediane Dosis, die für die Behandlung einer Blutung benötigt wurde, betrug 63,51 I.E./kg, die mediane totale Dosis 68,22 I.E./kg. Die ähnlichen Werte der medianen totalen Dosis und der medianen Dosis pro Injektion sind der Tatsache geschuldet, dass der bei weitem überwiegende Teil der Blutungsepisoden mit einer einzigen Injektion ausreichend behandelt war.

B-YOND

Patienten aus der Studie B-LONG benötigten im Median 51,73, 39,14, 54,57 und 38,66 I.E./kg pro Injektion, um eine Blutungsepisode zu behandeln (je nach Behandlungsgruppe), die entsprechende Gesamtdosen waren entsprechend 52,85, 47,91, 54,87 und 39,42 I.E./kg. Da in der Regel eine Injektion für die Behandlung ausreichend war, liegen die Dosen pro Injektion nahe an den Werten für die Gesamtdosis.

Die pädiatrischen Patienten benötigen in der jüngeren Alterskohorte (< 6 Jahre) 58,82 I.E./kg pro Injektion in der Gruppe mit wöchentlicher Prophylaxe und 69,44 I.E./kg bei den Patienten mit individualisierter Prophylaxe. Die älteren Patienten (6 – < 12 Jahre) benötigten entsprechend im Median 48,08 I.E./kg und 97,11 I.E./kg pro Injektion.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.7 Wirksamkeit im perioperativen Management – 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 4-102: Operationalisierung von Wirksamkeit im perioperativen Management – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	Beurteilung des Prüfarztes/Chirurgen, wie gut der Patient durch Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa während größeren Operationen geschützt war. Basis für die Bewertung ist die erste Einschätzung der Hämostase durch den Chirurg/Prüfarzt 24 Stunden oder später nach dem Eingriff. Folgende Kategorien für die Beurteilung sind möglich:
Kids B-LONG	
B-YOND	<ul style="list-style-type: none"> • Exzellent (= 1) • Gut (= 2) • Mittelmäßig (= 3) • Gering/keine (= 4) <ul style="list-style-type: none"> • Exzellent: der intraoperative und postoperative Blutverlust war vergleichbar mit oder geringer als bei einer Person ohne Hämophilie <ul style="list-style-type: none"> – Keine zusätzlichen Dosen Eftrenonacog alfa wurden benötigt UND – Der Bedarf an Blutkomponententransfusionen entsprach dem einer Person ohne Hämophilie • Gut: das intraoperative und/oder postoperative Bluten war gegenüber dem, was bei einer Person ohne Hämophilie erwartet wird leicht erhöht, aber der Unterschied war nicht klinisch bedeutsam <ul style="list-style-type: none"> – Der intraoperative Blutverlust war nicht höher als für eine Person ohne Hämophilie erwartet UND – Keine zusätzlichen Dosen Eftrenonacog alfa wurden benötigt UND – Der Bedarf an Blutkomponententransfusionen entsprach dem einer Person ohne Hämophilie • Mittelmäßig: der intraoperative und postoperative Blutverlust war gegenüber dem, was für eine Person ohne Hämophilie erwartet wird, erhöht und zusätzliche Behandlungsmaßnahmen waren notwendig <ul style="list-style-type: none"> – Der intraoperative Blutverlust war höher als für eine Person ohne Hämophilie erwartet ODER – Zusätzliche Dosen Eftrenonacog alfa waren erforderlich ODER – Eine erhöhte Menge an Bluttransfusion wurde benötigt • Gering/keine: bedeutsamer intraoperativer und/oder postoperativer Blutverlust, der gegenüber dem, was für einen Patienten ohne Hämophilie erwartete wird, deutlich erhöht war und nicht durch ein anderes medizinisches/chirurgisches Problem außer der Hämophilie erklärt werden konnte <ul style="list-style-type: none"> – Der intraoperative Blutverlust war höher als für eine Person ohne Hämophilie erwartet ODER – Unerwarteter Blutdruckabfall oder unerwartete Verlegung auf die Intensivstation aufgrund des Blutens ODER – Eine substanziiell erhöhte Menge an Bluttransfusion wurde 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Wirksamkeit im perioperativen Management
B-LONG	•
Kids B-LONG	•
B-YOND	•

4.3.2.3.3.7.1 Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe bei größeren Eingriffen (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Bewertung der chirurgischen Prophylaxe durch den Prüfarzt/Behandler)	
B-LONG	
	Gruppe 4 Perioperatives Management
N	12
Anzahl der größeren chirurgischen Eingriffe, die in die Bewertung eingeflossen sind (Major surgeries)	14
Exzellente oder gut	14 (100 %)
Exzellente	13 (92,9 %)
Gut	1 (7,1 %)
Mittelmäßig	0 (0 %)

Gering/keine	0 (0 %)
<i>Full Analysis Set</i>	

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei kleineren Eingriffen (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kids B-LONG	
	Gesamt N = 30
Anzahl der kleineren chirurgischen Eingriffe, die in die Bewertung eingeflossen sind (<i>Minor surgeries</i> , kleinere Eingriffe)	3
Exzellente oder gut	3 (100 %)
Exzellente	3 (100 %)
Gut	0
Mittelmäßig	0
Gering/keine	0
<i>Full Analysis Set</i>	
In der Studie Kids B-LONG sind keine größeren chirurgischen Eingriffe vorgenommen worden.	

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management B-YOND – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe bei größeren Eingriffen (Bewertung durch den Prüfarzt/Behandler)	
B-YOND	
Patienten aus B-LONG oder Kids B-LONG	
	Surgery Subgroup (perioperatives Management)
N	8
Anzahl der größeren chirurgischen Eingriffe, die in die Bewertung eingeflossen sind (<i>Major surgeries</i>)	14
Exzellente oder gut	14 (100 %)
Exzellente	13 (92,9 %)
Gut	1 (7,1 %)
Mittelmäßig	0
Gering/keine	0

Full Analysis Set

N: Gruppengröße, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (standard deviation), IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)

Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014

B-LONG

Insgesamt wurden in der Studie B-LONG 14 größere chirurgische Eingriffe vorgenommen und die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa in diesem speziellen Setting untersucht. Bei 13 von 14 Patienten (92,9 %) wurde die Wirksamkeit als „exzellent“ beurteilt. Bei einem Patienten wurde die chirurgische Prophylaxe als „gut“ eingestuft. Bei diesem Patienten wurde das rechte Kniegelenk ersetzt, der geschätzte Blutverlust betrug ca. 100 ml, eine Bluttransfusion wurde nicht benötigt.

Zusätzlich wurden im Rahmen der Studie 15 kleinere chirurgische Eingriffe an 13 Patienten durchgeführt. Klinische Evidenz für thrombotische Komplikationen gab es bei keinem der Patienten.

Kids B-LONG

In der Studie Kids B-LONG wurde bei keinem Patient ein größerer chirurgischer Eingriff vorgenommen. Daher ist die Bewertung der Behandlung bei den 3 kleineren Eingriffen dargestellt, die im Laufe der Studie vorgenommen worden sind. In allen diesen Fällen wurde die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa als „exzellent“ bewertet.

B-YOND

Während der Extensionsphase der Studien B-LONG und Kids B-LONG wurden 15 größere operative Eingriffe an 8 Patienten durchgeführt, für die für 14 Eingriffe eine Bewertung vorlag. Für alle diese Eingriffe wurde die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa als „exzellent“ oder „gut“ bewertet, für 92,9 % als „exzellent“.

4.3.2.3.3.7.2 Anzahl an Injektionen für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des Eingriffs, Blutverlust und Transfusionen

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Benötigte Injektionen/Dosis) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Benötigte Injektionen/Dosis)	
B-LONG	
	Gruppe 4 Perioperatives Management
N	12
Anzahl der größeren chirurgischen Eingriffe, die in die Bewertung eingeflossen sind	14

Anzahl an Injektionen, die zur Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurden Median (Spanne)	1,00 (1,0 – 4,0)
Dosis pro Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurden Median (Spanne)	90,91 I.E./kg (49,4 – 142,3)
Gesamtdosis, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurde Median (Spanne)	102,59 I.E/kg (49,4 – 264,5)
<i>Full Analysis Set</i>	

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Blutverlust) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Blutverlust)	
B-LONG	
	Gruppe 4 Perioperatives Management
N	12
Anzahl der größeren chirurgischen Eingriffe, die in die Bewertung eingeflossen sind	14
Geschätzter Blutverlust während des Eingriffs [ml] Median (Spanne)	65,50 (0,0 – 300,0)
<i>Full Analysis Set</i> MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)	

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Benötigte Transfusionen) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (Benötigte Transfusionen)	
B-LONG	
	Gruppe 4 Perioperatives Management
N	12
Anzahl der größeren chirurgischen Eingriffe, die in die Bewertung eingeflossen sind	14
0 Transfusionen	12
1 Transfusion	0
2 Transfusionen	1
3 Transfusionen	0
> 3 Transfusionen	1

Full Analysis Set

MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)

B-LONG

Insgesamt wurde in 85,7 % der Operationen nur eine einzige Injektion Eftrenonacog alfa benötigt, um die Hämostase während der Operation aufrecht zu erhalten. Bluttransfusionen wurden lediglich in 2 von 14 Fällen (14,3 %) benötigt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.8 Lebensqualität Haem-A-QoL – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Lebensqualität Haem-A-QoL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																
B-LONG	<p>Der Haem-A-QoL besteht aus 10 Domänen und wurde in der Studie B-LONG für erwachsene Probanden (> 17 Jahre) in den Behandlungsgruppen 1 und 2 (Prophylaxe) eingesetzt. Die Gebiete, die mit dem Fragebogen abgedeckt werden, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperliche Gesundheit • Wohlbefinden/Gefühle • Selbsteinschätzung • Sport und Freizeit • Arbeit und Schule • Bewältigung (Hämophilie) • Behandlung • Zukunft • Familienplanung • Partnerschaft und Sexualität <p>Die einzelnen Fragen der 10 Domänen werden auf einer 5-Punkte Likert-Skala beantwortet, die folgenden Antworten sind möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie (1 Punkt) • selten (2 Punkte) • gelegentlich (3 Punkte) • oft (4 Punkte) • immer (5 Punkte) <p>Je höher der Punktwert, desto schlechter ist die vom Patienten wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Auswertung: Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Haem-A-QoL (B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>V1 (Screening)</th> <th>V2 (Baseline, Woche 1-3)</th> <th>V3 (Woche 4)</th> <th>V4 (Woche 16)</th> <th>V5 (Woche 26)</th> <th>V6 (Woche 39)</th> <th>V7 (Woche 52)</th> <th>Follow- up (Telefon- anruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow- up (Telefon- anruf)	✓				✓		✓	
V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow- up (Telefon- anruf)										
✓				✓		✓											

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet,

dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Haem-A-QoL
B-LONG	•

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Total Score Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Total Score				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	46	33,17 (15,72)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	21	27,10 (14,25)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	35	32,81	25,40 (15,45)	-7,41 (8,22)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	18	27,11	21,96 (15,89)	-5,15 (8,10)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	29	32,11	25,12 (15,04)	-6,99 (9,14)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	15	27,65	23,23 (17,33)	-4,43 (4,97)

Full Analysis Set

MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung

Der Gesamtscore (Total Score) ist die Summe aller Scores der einzelnen Teilbereiche für alle Patienten, für die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet wurde.

Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.

Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Körperliche Gesundheit (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore körperliche Gesundheit				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	49	43,78 (22,52)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	23	40,65 (25,91)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	39	45,38	31,67 (25,37)	-13,72 (17,32)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	19	39,47	24,61 (23,28)	-14,87 (16,43)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	32	43,52	26,88 (21,88)	-16,64 (16,92)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	17	41,76	32,28 (27,23)	-9,49 (16,70)
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				
Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.				
Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.				
Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.				

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Wohlbefinden/Gefühle (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Wohlbefinden/Gefühle				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	49	23,47 (20,35)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	23	19,57 (19,43)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	39	23,88	20,19 (22,23)	-3,69 (20,81)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	19	19,08	15,46 (21,18)	-3,62 (14,02)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	32	21,88	19,34 (20,84)	-2,54 (21,64)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	17	22,43	19,49 (19,50)	-2,94 (10,62)
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				
Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.				
Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.				
Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.				

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Selbsteinschätzung (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Selbsteinschätzung				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe,	50	40,80 (22,30)	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
N = 63				
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	23	34,13 (21,67)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	38	41,97	35,00 (23,99)	-6,79 (14,59)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	19	34,21	26,05 (19,97)	-8,16 (9,46)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	33	42,42	32,58 (20,85)	-9,85 (16,08)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	17	36,76	30,59 (22,00)	-6,18 (10,68)
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				
Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.				
Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.				
Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.				

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Sport und Freizeit (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Sport und Freizeit				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	42	57,05 (25,93)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	17	54,12 (20,61)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	31	60,12	46,13 (27,65)	-13,99 (21,47)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	12	50,83	42,29 (29,42)	-8,54 (27,75)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	24	55,68	41,82 (26,14)	-13,85 (22,23)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	12	51,88	45,52 (26,88)	-6,35 (21,58)
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				
Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.				
Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.				
Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.				

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Arbeit und Schule (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Arbeit und Schule				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	43	25,29 (23,50)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	20	13,96 (14,95)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	30	23,13	20,21 (24,00)	-2,92 (17,36)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	17	14,58	8,46 (11,89)	-6,13 (12,25)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	27	25,23	21,76 (22,96)	-3,47 (15,73)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	15	14,86	7,08 (11,05)	-7,78 (16,30)

Full Analysis Set

MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung

Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.

Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.

Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Bewältigung Hämophilie (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Bewältigung Hämophilie				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	50	26,17 (21,03)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	23	20,29 (23,41)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	39	23,93	17,52 (22,69)	-6,41 (24,59)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	19	21,05	18,86 (30,15)	-2,19 (33,20)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	34	26,72	22,06 (20,19)	-4,66 (26,29)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	17	22,06	27,45 (28,83)	5,39 (29,60)
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				
Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.				
Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.				
Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.				

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Behandlung (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Behandlung				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	50	31,69 (16,03)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	23	25,54 (12,31)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	39	31,17	25,66 (16,03)	-5,51 (17,74)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	19	25,49	24,51 (13,55)	-0,99 (10,47)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	34	32,72	27,61 (15,31)	-5,11 (13,73)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	17	24,82	22,43 (13,94)	-2,39 (11,46)
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				
Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.				
Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.				
Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.				

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Zukunft (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Zukunft				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe,	49	38,88 (20,47)	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
N = 63				
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	22	36,82 (23,12)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	38	38,82	36,05 (23,37)	-2,76 (12,29)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	18	34,44	33,89 (26,77)	-0,56 (11,99)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	33	39,85	33,33 (21,64)	-6,52 (16,65)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	16	38,13	35,94 (26,72)	-2,19 (11,54)
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				
Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.				
Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.				
Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.				

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Familienplanung (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Familienplanung				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	34	17,22 (24,23)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	16	18,62 (26,39)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	17	15,81	14,46 (21,92)	-1,35 (14,15)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	11	21,02	10,23 (20,97)	-10,80 (17,70)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	19	17,32	16,56 (21,52)	-0,77 (12,96)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	6	19,79	23,26 (33,81)	3,47 (15,96)
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				
Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.				
Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.				
Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.				

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Partnerschaft und Sexualität (Haem-A-QoL) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Studie B-LONG				
Haem-A-QoL Subscore Partnerschaft und Sexualität				
Baseline				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	49	15,65 (27,72)	-	-
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	21	11,11 (19,60)	-	-
Woche 26				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	38	12,50	12,06 (23,86)	-0,44 (12,55)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	18	11,57	12,50 (21,82)	0,93 (18,94)
Woche 52				
Gruppe 1 wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, N = 63	33	13,13	12,63 (22,55)	-0,51 (13,65)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	15	12,22	10,00 (18,69)	-2,22 (22,15)

Full Analysis Set

MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung

Der Wert für den betrachteten Teilbereich (Subscore) ergibt sich als die Summe der Werte für alle Fragen, für alle Patienten, die das geforderte Minimum an Fragen beantwortet haben.

Die Werte sind als TSS (= transformed total score) dargestellt, der einen Wertebereich von 0 – 100 % annehmen kann, niedrigere Werte sprechen für eine bessere Lebensqualität.

Patienten unter 17 Jahre sind in die Analyse nicht eingeschlossen, auch wenn sie den Fragebogen ausgefüllt haben sollten.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Haem-A-QoL nach 52 Wochen – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt		
B-LONG		
	Gruppe 1 und 2 Prophylaxe (gepoolte Analyse)	
	Therapieregime vor Studienbeginn: Prophylaxe	Therapieregime vor Studienbeginn: Bedarfsbehandlung
N	27	24
Total Score Median (Spanne; Min - Max)	-4,35; (-24,4 – 9,6) n = 25	-6,06; (-31,0 – 1,0) n = 19
Körperliche Gesundheit Median (Spanne; Min - Max)	-10,00; (-45,0 – 20,0) n = 26	-15,00; (-60,0 – 0,0) n = 23
Wohlbefinden/Gefühle Median (Spanne; Min - Max)	0,00; (-37,5 – 75,0) n = 26	0,00; (-50,0 – 18,8) n = 23
Selbsteinschätzung Median (Spanne; Min - Max)	-7,50; (-45,0 – 20,0) n = 26	-5,00; (-35,0 – 15,0) n = 24
Sport und Freizeit Median (Spanne; Min - Max)	-0,62; (-55,0 – 27,5) n = 20	-17,50; (-55,0 – 17,5) n = 16
Arbeit und Schule Median (Spanne; Min - Max)	0,00; (-31,3 – 25,0) n = 22	-3,13; (-41,7 – 25,0) n = 20
Bewältigung (Hämophilie) Median (Spanne; Min - Max)	0,00; (-66,7 – 33,3) n = 27	4,17; (-66,7 – 66,7) n = 24
Behandlung Median (Spanne; Min - Max)	-6,25; (-30,8 – 15,6) n = 27	-4,69; (-34,4 – 34,4) n = 24
Zukunft Median (Spanne; Min - Max)	-5,00; (-40,0 – 20,0) n = 26	-5,00; (-40,0 – 15,0) n = 23
Familienplanung Median (Spanne; Min - Max)	0,00; (-25,0 – 33,3) n = 14	0,00; (-12,5 – 12,5) n = 11
Partnerschaft und Sexualität Median (Spanne; Min - Max)	0,00; (-50,0 – 50,0) n = 25	0,00; (-41,7 – 25,0) n = 23

B-LONG

Insgesamt 58 Probanden (38 aus Gruppe 1 und 20 aus Gruppe 2) füllten den Haem-A-QoL sowohl zum Baseline-Zeitpunkt als auch zu Woche 26 und/oder 52 aus. Niedrigere Werte stehen für eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher zeigt die beobachtete Veränderung sowohl der Gesamtscores als auch über die unterschiedlichen Domänen hinweg insgesamt eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten in der Studie.

Der Haem-A-QoL ist ein validiertes krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie.

Für den Gesamtscore und für die Subscores „körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ wurde untersucht, welche Veränderung über die Zeit für die Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt [93]. Für die Festlegung dieser minimalen klinisch relevanten Differenz (MID = minimal clinically important difference) wurden sowohl verteilungsbasierte als auch ankerbasierte Methoden angewendet.

Subscore körperliche Gesundheit: In der Analyse (Wyrwich et al. 2015 [93]) wurde für den Subscore „körperliche Gesundheit“ eine Veränderung über 10 bis 25 Punkte als klinisch relevantes Ansprechen gewertet (ankerbasierter Ansatz). In B-LONG hat sich im Laufe von 52 Wochen der Punktwert bei den Patienten in Gruppe 1 im Mittel um 16,64 Punkte verringert, bei den Patienten in Gruppe 2 im Mittel um 9,49. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine klinisch relevante Verbesserung. Diese Verbesserung ist bei den Patienten, die vor der Studie bereits eine Prophylaxe erhielten (mediane Änderung -10 Punkte) nicht so stark ausgeprägt wie bei den Patienten, die vor der Studie lediglich eine Bedarfsbehandlung erhielten (mediane Änderung -15 Punkte). Bei letzterer Patientengruppe war die Änderung deutlich klinisch relevant.

Subscore Sport und Freizeit: Für den Subscore „Sport und Freizeit“ wurde eine Verminderung von 10 bis 15 Punkten als klinisch relevante Veränderung und damit geeignete „Responder“-Definition ermittelt (ankerbasierter Ansatz) [93]. In B-LONG hat sich im Laufe von 52 Wochen der Punktwert bei den Patienten in Gruppe 1 im Mittel um 13,85 Punkte verringert, bei den Patienten in Gruppe 2 im Mittel um 6,35. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine klinisch relevante Verbesserung. Diese Verbesserung ist bei den Patienten, die vor der Studie bereits eine Prophylaxe erhielten (mediane Änderung -0,62 Punkte) nicht klinisch relevant. Patienten, die vor der Studie lediglich eine Bedarfsbehandlung erhielten (mediane Änderung -17,5 Punkte) zeigten jedoch deutlich eine klinisch relevante Verbesserung.

Gesamtscore („Total Score“): Für den Gesamtscore wurde eine Veränderung um 5 bis 8,4 Punkte als klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung ermittelt (ankerbasierter Ansatz) [93]. In B-LONG hat sich im Laufe von 52 Wochen der Punktwert bei den Patienten in Gruppe 1 im Mittel um 6,99 Punkte verringert, bei den Patienten in Gruppe 2 im Mittel um 4,43. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine klinisch relevante Verbesserung. Diese

Verbesserung ist bei den Patienten, die vor der Studie bereits eine Prophylaxe erhielten (mediane Änderung -4,35 Punkte) nicht klinisch relevant. Bei Patienten, die vor der Studie lediglich eine Bedarfsbehandlung erhielten (mediane Änderung -6,06 Punkte) war eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten.

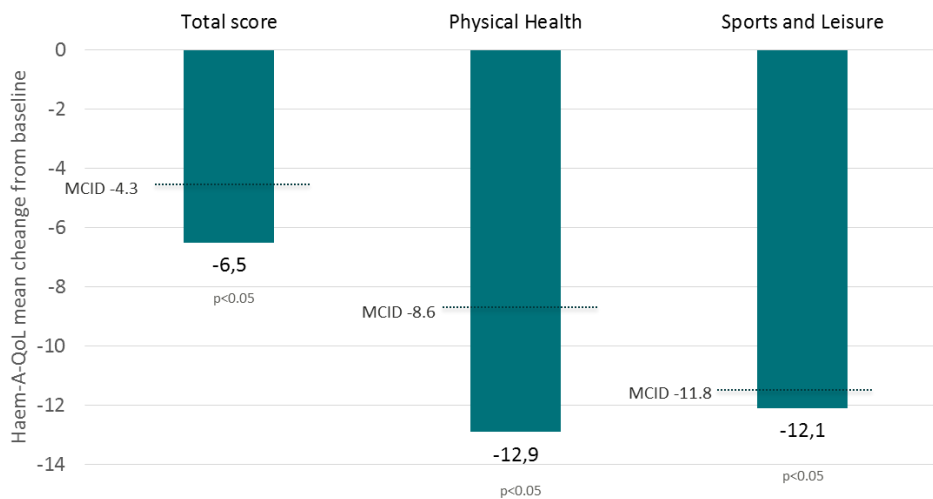


Abbildung 12: Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert im Gesamtscore sowie in den Domänen „körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“

Diskussion/Fazit: Patienten, die in der Studie B-LONG eine Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa erhalten haben, zeigten im Verlauf über 52 Wochen eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserung war bei Patienten, die vor der Studie nur bei Bedarf behandelt wurden, deutlich stärker ausgeprägt, als bei Patienten, die auch vor der Studie bereits unter einem Prophylaxe-Therapieregime standen. Besonders deutlich ist die Verbesserung bei ersteren Patienten im Bereich Sport und Freizeit. Es ist anzunehmen, dass dies mit der Häufigkeit der Blutungsepisoden korreliert ist. Eine akute Blutungsepisode schränkt das Sport- und Freizeitverhalten der Patienten stark ein. Patienten der Studienarme 1 und 2, die vor der Studie bei Bedarf behandelt wurden, erlitten in den 12 Monaten vor Studieneintritt im Median 23 bzw. 25 Blutungsepisoden, also im Median gut 2 pro Monat. In der Studie betrug die mediane ABR dieser Patienten 2,50 bzw. 1,93, also im Median deutlich weniger als eine Episode pro Monat (ca. 0,2/Monat). Es ist nicht überraschend, dass sich diese deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlägt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte für eine valide Aussage über einen möglichst langen Zeitraum beobachtet werden. Nach Auffassung des G-BA sollten die Rücklaufquoten nach Möglichkeit mindestens 80 % bezogen auf die ITT-Population betragen [94]. Im konkreten Fall können für die gesamte ITT-Population jedoch keine Daten vorliegen, da der Haem-A-QoL nur für Erwachsene validiert ist und dementsprechend ausschließlich bei Patienten mit einem Mindestalter von 17 Jahren erhoben wurde. Der Anteil der Patienten, bei denen für Woche 52 Werte vorlagen im Verhältnis zu der Anzahl an Patienten, für die ein Baseline-Wert erhoben wurde, liegt für die einzelnen Subscores in der Mehrzahl zwischen 60

und 70 %. Damit ist das Ergebnis potenziell zugunsten oder zuungunsten von Eftrenonacog alfa verzerrt. Das Ergebnis im Bereich „Sport und Freizeit“ für die Patienten, die vor der Studie nach Bedarf behandelt wurden, ist jedoch in seinem Ausmaß so deutlich und die Ergebnisse über alle Teilbereiche so konsistent, dass dennoch ein Vorteil für die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa abgeleitet werden kann.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.9 Lebensqualität Haemo-QoL – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von Haemo-QoL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																						
B-LONG	<p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bei jugendlichen Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren mit dem Haemo-QoL Instrument erhoben.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus den 8 – 12 Dimensionen, in Abhängigkeit von den verschiedenen Altersstufen. Die Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden/Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“ und „Behandlung“ wurden in der Altersklasse I mit insgesamt 21 Fragen evaluiert. Bei den Altersklassen II (64 Fragen) und III (77 Fragen) kamen die Dimensionen „Unterstützung“ und „Bewältigung“ hinzu. Zusätzlich wurden in der Klasse III die Dimensionen „Zukunft“ und „Beziehung“ abgefragt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Haemo-QoL (B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>V1 (Screening)</th> <th>V2 (Baseline, Woche 1-3)</th> <th>V3 (Woche 4)</th> <th>V4 (Woche 16)</th> <th>V5 (Woche 26)</th> <th>V6 (Woche 39)</th> <th>V7 (Woche 52)</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)	✓				✓		✓	
V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)																
✓				✓		✓																	

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Haemo-QoL
B-LONG	•

Insgesamt haben 4 Jugendliche den Fragebogen zum Baseline-Zeitpunkt ausgefüllt, zum Zeitpunkt Woche 26 2 und in Woche 52 3 Patienten. Diese Zahlen sind so niedrig, dass eine auf eine generelle Patientenpopulation übertragbare Aussage basierend auf den Ergebnissen nicht abgeleitet werden kann. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.10 Lebensqualität CHO-KLAT – 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 4-126: Operationalisierung von CHO-KLAT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																						
Kids B-LONG	<p>Der CHO-KLAT wurde in der Version 2.0 von 2009 verwendet, einmal in der Version für die Kinder selbst und einmal für einen Angehörigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHO-KLAT v2.0. 2009 • CHO-KLAT-Proxy v2.0. 2009 <p>Der Fragebogen ist so konzipiert, dass eine Selbsteinschätzung des jungen Patienten vorgenommen werden kann. Der von den Eltern auszufüllende Teil kann als Ergänzung genutzt werden. Der CHO-KLAT enthält insgesamt 35 Fragen. Die Aussage dieser wird in einem numerischen Gesamt-Score (Total Score) für die Lebensqualität zusammengefasst. Die Fragen beziehen sich auf die Kategorien: „Behandlung“, „körperliche Gesundheit“, „Familie“, „Zukunft“, „Gefühle“, „Verständnis für die Erkrankung“, „andere Menschen und Freunde“ und „Kontrolle über das eigene Leben“ [45].</p> <p>Beide Varianten des Fragebogens, Child Self-Report Questionnaire und Parents/Proxy Questionnaire, wurden jeweils entsprechend an den Patienten selbst und an die Eltern/Pflegepersonal ausgegeben. Nur Kinder über 5 Jahre wurden berücksichtigt. Bei der Beantwortung der Fragen konnten jeweils negative bzw. positive Gewichtungen vergeben werden, denen numerische Äquivalente zugeordnet wurden: „niemals“ (numerisches Äquivalent = 1), „selten“ (numerisches Äquivalent = 2), „manchmal“ (numerisches Äquivalent = 3), „oft“ (numerisches Äquivalent = 4) und „immer“ (numerisches Äquivalent = 5). Bei negativ formulierten Fragen wurde mit einem numerischen Äquivalent von 5 für die Kategorie „niemals“ begonnen und entsprechend fortgefahren.</p> <p>Bei der Beantwortung aller Fragen konnte ein maximaler Gesamt-Score von 175 Punkten erreicht werden. Die Gesamtheit der numerischen Äquivalente nach Beantwortung des Fragebogens wurde in Prozent des maximal erreichbaren Scores (100 %) ausgedrückt. Der maximal erreichbare Score wurde an die finale Anzahl der beantworteten Fragen angepasst. Mindestens 75 %, 27 Fragen, mussten beantwortet werden.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: CHO-KLAT (Kids B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pre-screening</th> <th>Screening</th> <th>Baseline</th> <th>Tag 1</th> <th>W3</th> <th>10-15 EDs</th> <th>W12</th> <th>W 24</th> <th>W 36</th> <th>W 50</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)		✓						✓		✓	
Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)													
	✓						✓		✓														

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	CHO-KLAT
Kids B-LONG	•

Tabelle 4-128: Ergebnisse für CHO-KLAT – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kids B-LONG		
	Mindestens 5 Jahre N = 15 Bewertung durch das Kind	Mindestens 5 Jahre N = 15 Bewertung durch einen Angehörigen
N	15	15
Baseline-Wert Mittelwert (SD)	76,9 (10,56) n = 15	81,2 (9,19) n = 12
Wert zum Studienende Mittelwert (SD)	79,9 (7,57) n = 14 Baseline-Mittelwert: 77,5	79,9 (10,91) n = 12 Baseline-Mittelwert: 81,2
Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD)	2,5 (7,77)	-1,3 (6,98)
<p><i>Full Analysis Set</i> MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung Der totale CHO-KLAT-Score ist die Summe der Werte über alle Fragen der Patienten, die mindestens 27 Fragen beantwortet haben. Der totale Score ist als „Transformed Scale Score (TSS)“ berichtet, der von 0 – 100 % geht, höhere Werte sprechen für eine höhere Lebensqualität. Eine positive Änderung entspricht einer Verbesserung. „Studienende“ im Sinne dieser Auswertung ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem der letzte Post-Baseline-Wert des jeweiligen Patienten erhoben wurde.</p>		

Kids B-LONG

Der CHO-KLAT Fragebogen wurde nur mit Patienten durchgeführt, die mindestens 5 Jahre alt waren, da der Fragebogen nur für diese Patienten (5 – 18 Jahre) entwickelt wurde. Höhere Werte im CHO-KLAT stehen für einen besseren Gesundheitszustand.

Basierend auf den von den Patienten selbst berichteten Werten wurde im Mittel eine leichte Verbesserung der Werte beobachtet, basierend auf den Berichten der Angehörigen eine leichte Verschlechterung. Alles in Allem ist keine wesentliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mit CHO-KLAT gemessen) im Verlauf der Studie zu verzeichnen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.11 Lebensqualität EQ-5D-Y – 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 4-129: Operationalisierung von EQ-5D-Y – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																															
Kids B-LONG	<p>Der EQ-5D-Y als speziell für Kinder konstruierter Lebensqualitäts-Fragebogen wurde in der Version 4.0 von 2011 verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-Y v4.0 2011 <p>Der EQ-5D umfasst die Beurteilung von fünf Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Mobilität“, • „allgemeine Tätigkeiten“, • „Selbstversorgung“, • „Schmerz/körperliche Beschwerden“, • „Angst/Niedergeschlagenheit“. <p>Die Antworten konnten in drei Schweregrade gewichtet werden: „keine Probleme“, „einige/moderate Probleme“, „extreme Probleme“ (3L) [46]. Für die Altersklasse 7 – 12 Jahre steht eine altersangepasste Version zur Verfügung, der EQ-5D-Y (European Quality of Life-5 Dimensions Youth), wobei die Fragen sprachlich an das Alter angepasst sind [48].</p> <p>Erhebungszeitpunkte: EQ-5D-Y (Kids B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pre-screening</th> <th>Screening</th> <th>Baseline</th> <th>Tag 1</th> <th>W3</th> <th>10-15 EDs</th> <th>W12</th> <th>W 24</th> <th>W 36</th> <th>W 50</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>										Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)		✓						✓		✓	
Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)																						
	✓						✓		✓																							

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	EQ-5D-Y
Kids B-LONG	•

Tabelle 4-131: Ergebnisse für EQ-5D-Y-VAS – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kids B-LONG				
Antwortmöglichkeiten ⁶⁵	Mindestens 7 Jahre; N = 13 Bewertung durch das Kind			
Mobilität				
	Baseline	Woche 24	Woche 50	Studienende
N	12	12	11	13
Ich habe keine Probleme	10 (83,3 %)	12 (100,0 %)	10 (90,0 %)	12 (92,3 %)
Ich habe einige Probleme	2 (16,7 %)	0	1 (9,1 %)	1 (7,7 %)
Ich habe viele Probleme	0	0	0	0
Selbstversorgung				
N	12	12	11	13
Ich habe keine Probleme	11 (91,7 %)	11 (91,7 %)	10 (90,9 %)	12 (92,3 %)
Ich habe einige Probleme	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)	1 (9,1 %)	1 (7,7 %)
Ich habe viele Probleme	0	0	0	0
Allgemeine Tätigkeiten				
N	12	12	11	13
Ich habe keine Probleme	10 (83,3 %)	11 (91,7 %)	11 (100,0 %)	13 (100,0 %)
Ich habe einige Probleme	2 (16,7 %)	1 (8,3 %)	0	0
Ich habe viele Probleme	0	0	0	0
Schmerz/körperliche Beschwerden				
N	12	12	11	13
Ich habe keine Probleme	8 (66,7 %)	10 (83,3 %)	8 (72,7 %)	10 (76,9 %)
Ich habe einige Probleme	4 (33,3 %)	2 (16,7 %)	3 (27,3 %)	3 (23,1 %)
Ich habe viele Probleme	0	0	0	0
Niedergeschlagenheit				
N	12	12	11	13
Ich habe keine Probleme	12 (100,0 %)	10 (83,3 %)	10 890,9 %)	12 (92,3 %)

⁶⁵ Die verschiedenen Antwortmöglichkeiten des originalen englischen Fragebogens "I have no problems", "I have some problems", "I have a lot of problems" wurden übersetzt, es handelt sich nicht um validierte deutschsprachige Formulierungen des Fragebogens.

Ich habe einige Probleme	0	2 (16,7 %)	1 (9,1 %)	1 (7,7 %)
Ich habe viele Probleme	0	0	0	0
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-132: Ergebnisse für EQ-5D-Y-VAS – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kids B-LONG	
	Mindestens 7 Jahre N = 13 Bewertung durch das Kind
N	10
Baseline-Wert; Mittelwert (SD)	90,1 (16,31)
Wert zum Studienende; Mittelwert (SD)	92,2 (10,88) n = 9, Baseline: 89,0
Veränderung gegenüber Baseline; Mittelwert (SD)	3,2 (22,48)
<i>Full Analysis Set</i>	
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung	

Kids B-LONG

Die Antworten, die von den Patienten in den einzelnen Domänen gegeben wurden, zeigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sowohl zur Baseline als auch am Ende der Studie sehr gut war. In 4 von 5 Domänen wurde von allen Patienten zu jedem Erhebungszeitpunkt angegeben, dass keine entsprechenden Probleme wahrgenommen wurden. Einzig im Bereich Schmerz/körperliche Beschwerden gab es mehr Patienten, die angaben, einige Probleme zu haben, dies waren 33,3 % zum Baseline-Zeitpunkt und 23,1 % zum Studienende. Die Datenlage ist nicht ausreichend, um valide einen Vorteil von Eftrenonacog alfa abzuleiten, da sich im Verlauf der Studie jedoch weniger Patienten durch Schmerzen beeinträchtigt fühlten, auch auf keinen Fall ein Nachteil.

Die mittlere Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes betrug 3,2 Punkte. Die entspricht keiner klinisch relevanten Veränderung (mediane Veränderung von 0), sowohl zur Baseline als auch zum Studienende lag sowohl der mittlere als auch der mediane Wert der Patienten über 90 (maximal möglicher Wert ist 100), d. h. der Gesundheitszustand der pädiatrischen prophylaktisch behandelten Patienten ist sehr gut.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus

Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.12 Änderungen in der körperlichen Aktivität (Aktivitätsveränderungen) – 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 4-133: Operationalisierung von Haemo-QoL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																						
B-LONG	<p>Die Veränderung der körperlichen Aktivität wurde in die folgenden Kategorien unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient ist körperlich aktiver (mehr Aktivitäten oder intensivere Aktivität) als bei der vorhergehenden Visite. • Der Patient ist körperlich weniger aktive (weniger Aktivitäten oder weniger intensive Aktivität) als bei der vorhergehenden Visite • Der Patient ist körperlich gleichbleibend aktiv im Vergleich zum Zeitpunkt der vorhergehenden Visite 																						
Kids B-LONG	<p>Die Veränderung der körperlichen Aktivität wurde durch die Behandler an jeder Visite nach Tag 1 abgefragt und in die folgenden Kategorien unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Kind ist körperlich aktiver (mehr Aktivitäten oder intensivere Aktivität) als bei der vorhergehenden Visite. • Das Kind ist körperlich weniger aktive (weniger Aktivitäten oder weniger intensive Aktivität) als bei der vorhergehenden Visite • Das Kind ist körperlich gleichbleibend aktiv im Vergleich zum Zeitpunkt der vorhergehenden Visite <p>Erhebungszeitpunkte: Veränderung der körperlichen Aktivität (Kids B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pre-screening</th> <th>Screening</th> <th>Baseline</th> <th>Tag 1</th> <th>W3</th> <th>10-15 EDs</th> <th>W12</th> <th>W 24</th> <th>W 36</th> <th>W 50</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)		✓					✓	✓	✓	✓	
Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)													
	✓					✓	✓	✓	✓														

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Änderungen in der körperlichen Aktivität
B-LONG	•
Kids B-LONG	•

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Änderungen in der körperlichen Aktivität – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt „Änderungen in der körperlichen Aktivität“ Anteil an Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung			
B-LONG			
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
N	50	23	27
Mehr körperliche Aktivität	10 (16,7 %)	6 (24,2 %)	9 (33,3 %)
Gleiches Ausmaß körperlicher Aktivität	41 (68,3 %)	17 (68,0 %)	16 (59,3 %)
Weniger körperliche Aktivität	9 (15,0 %)	2 (8,0 %)	2 (7,4 %)
Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
N	15	15	30
Mehr körperliche Aktivität	5 (33,3 %)	3 (20,0 %)	8 (26,7 %)
Gleiches Ausmaß körperlicher Aktivität	7 (46,7 %)	12 (80,0 %)	19 (63,3 %)
Weniger körperliche Aktivität	3 (20,0 %)	0	3 (10,0 %)
<i>Full Analysis Set</i>			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung			

B-LONG

Die Patienten in der Studie B-LONG waren zum überwiegenden Teil in der Lage, den Grad ihrer körperlichen Aktivität entweder aufrechtzuerhalten oder zu verbessern.

Kids B-LONG

Die Patienten in der Studie Kids B-LONG waren zum überwiegenden Teil in der Lage, den Grad ihrer körperlichen Aktivität entweder aufrechtzuerhalten oder zu verbessern.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.13 Pharmakokinetik-Parameter – 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 4-136: Operationalisierung von Pharmakokinetik-Parameter – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	<p>Alle PK-Proben wurden in einem Zentrallabor auf Faktor-IX-Aktivität getestet („one stage aPTT clotting assay“).</p> <p>Folgende PK-Parameter wurden berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität im Plasma (C_{max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Clearance (CL) • Verteilungsvolumen im Steady State (V_{SS}) • Fläche unter der Kurve (AUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • Inkrementelle Recovery (IR) • Zeit bis zum Erreichen eines Wertes von 1 % über dem Baseline-Wert <p>Vor der ersten Dosis Eftrenonacog alfa (oder BeneFIX[®]) wurden die Patienten einer 120-Stunden-Washout-Phase unterzogen, damit keine Faktor-IX-Restaktivität eines Faktor-IX-Produktes vorhanden war.</p> <p>Die Vorgaben zur Probenahme unterschieden sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen:</p> <p><u>Gruppe 1 – Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, Sequential PK-Subgruppe</u></p> <p>Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:</p> <p>Probenahmen für BeneFIX[®]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Wash out Phase und Injektion • 10 (± 2) Minuten, 1 Stunde (± 15 Minuten), 3 Stunden (± 15 Minuten), 6 Stunden (± 15 Minuten); 24 (± 2) Stunden, 48 (± 2) Stunden, 72 (± 3) Stunden, 96 (± 3) Stunden nach Start der Injektion <p>Probenahmen für Eftrenonacog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Wash out Phase und Injektion • 10 (± 2) Minuten, 1 Stunde (± 15 Minuten), 3 Stunden (± 15 Minuten), 6 Stunden (± 15 Minuten), 24 (± 2) Stunden, 48 (± 2) Stunden, 72 (± 3) Stunden, 96 (± 3) Stunden, 144 (± 3) Stunden, 168 (± 3) Stunden, 196 (± 3) Stunden, 240 (± 3) Stunden nach Start der Injektion <p><u>Gruppe 1 – Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, non-sequential PK-Subgruppe</u></p> <p>Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:</p> <p>Probenahmen für Eftrenonacog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Wash out Phase und Injektion • 10 (± 2) Minuten, 3 Stunden (± 15 Minuten), 24 (± 2) Stunden, 48 (± 2) Stunden, 96 (± 3) Stunden, 168 (± 3) Stunden, 240 (± 3) Stunden nach Start der Injektion <p><u>Gruppe 2 – Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</u></p> <p>Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:</p>

	<p>Probenahmen für Eftrenonacog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Wash out Phase und Injektion • 10 (\pm 2) Minuten, 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden, 168 (\pm 3) Stunden, 240 (\pm 3) Stunden, 288 (\pm 3) Stunden, 336 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion <p><u>Gruppe 3 – Bedarfsbehandlung</u></p> <p>Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:</p> <p>Probenahmen für Eftrenonacog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Wash out Phase und Injektion • 10 (\pm 2) Minuten, 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden, 168 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion <p><u>Gruppe 4 – Perioperatives Management</u></p> <p>Erstellung des PK-Profiles der Probanden, die zur Bewertung der chirurgischen Prophylaxe neu in die Studie aufgenommen wurden, wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:</p> <p>Probenahmen für Eftrenonacog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Wash out Phase und Injektion • 10 (\pm 2) Minuten, 3 Stunden (\pm 15 Minuten), 24 (\pm 2) Stunden, 48 (\pm 2) Stunden, 96 (\pm 3) Stunden, 168 (\pm 3) Stunden nach Start der Injektion
Kids B-LONG	<p>Alle PK-Proben wurden in einem Zentrallabor auf Faktor-IX-Aktivität getestet („one stage aPTT clotting assay“).</p> <p>Folgende PK-Parameter wurden berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität im Plasma (C_{max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Clearance (CL) • Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) • Dosis-normierte Fläche unter der Kurve (DNAUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • Inkrementelle Recovery (IR) <p>Erstellung des PK-Profiles der Probanden wurde beginnend an Tag 1 wie folgt durchgeführt:</p> <p>Probenahmen für vorheriges Faktor-IX-Präparate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Wash out Phase und Injektion • 30 (\pm 5) Minuten, 3 Stunden (\pm 30 Minuten), 10 (\pm 2) Stunden, 24 (\pm 3) Stunden, 48 (\pm 4) Stunden nach Start der Injektion <p>Probenahmen für Eftrenonacog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion, d. h. zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Wash out Phase und Injektion • 30 (\pm 5) Minuten, 3 Stunden (\pm 30 Minuten), 10 (\pm 2) Stunden, 24 (\pm 3) Stunden, 72 (\pm 7) Stunden, 120 (\pm 12) Stunden, 168 (\pm 12) Stunden nach Start der Injektion

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	C _{max}	AUC pro Dosis	t _{1/2} alpha	t _{1/2} beta	CL	MRT	V _{ss}	IR	Zeit bis 1% über Baseline	Zeit bis 2% über Baseline
B-LONG	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Kids B-LONG		•		•	•	•	•	•		

Tabelle 4-138 Pharmakokinetik-Untersuchungen, Übersicht der Werte für Eftrenonacog alfa – weitere Untersuchungen

Gemessene PK-Parameter	12 – 17 Jahre N = 11	≥ 18 Jahre N = 109
Studie B-LONG (alle Behandlungsarme der Studie gemeinsam betrachtet)		
AUC pro Dosis (DNAUC) [I.E.*h/dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	29,50 [25,13; 34,63]	32,44 [30,95; 34,00]
t _{1/2} [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	82,22 [72,30; 93,50]	76,36 [73,04; 79,83]
Clearance (CL) [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	3,39 [2,89; 3,98]	3,08 [2,94; 3,23]
Mean Residence Time (MRT) [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	93,46 [81,77; 106,8]	88,30 [84,72; 92,03]
Volumen im Steady State (V _{ss}) [ml/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	316,8 [267,4; 375,5]	272,2 [258,3; 286,8]

Inkrementelle Recovery [I.E./dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	0,847 [0,677; 1,060]	0,964 [0,907; 1,025]
Studie Kids B-LONG, Pharmacokinetic Analysis Set		
Gemessene PK-Parameter	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 13
C _{max} [I.E./dl] Geometrisches Mittel [95%-KI]	29,78 [26,18; 33,87]	35,84 [30,56; 42,03]
AUC pro Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	22,71 [20,32; 25,38]	28,53 [24,47; 33,27]
t _{1/2} [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	66,49 [55,86; 79,14]	70,34 [60,95; 81,17]
Clearance (CL) [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	4,365 [3,901; 4,885]	3,505 [3,006; 4,087]
Mean Residence Time (MRT) [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	83,65 [71,76; 97,51]	82,46 [72,65; 93,60]
Volumen im Steady State (V _{ss}) [ml/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	365,1 [316,2; 421,6]	289,0 [236,7; 352,9]
Inkrementelle Recovery [I.E./dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	0,590 [0,515; 0,675]	0,717 [0,612; 0,841]
Alle Werte wurden über den One-stage aPTT Clotting Assay und eine nicht-kompartimentelle Berechnungsmethode erhalten.		

Tabelle 4-139 Pharmakokinetik-Untersuchungen, Vergleich mit BeneFIX[®] – weitere Untersuchungen

Parameter	Eftrenonacog alfa Baseline	BeneFIX [®]	Ratio der Geometrischen Mittel 95%-KI, p-Wert
Studie B-LONG, Sequential PK Subgroup, N = 22^a			
C _{max} [I.E./dl] Geometrisches Mittel [95%-KI]	40,81 [33,60; 49,58]	43,08 [36,69; 50,59]	0,95 [0,81; 1,11] p = 0,491
AUC pro Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	31,32 [27,88; 35,18]	15,77 [14,02; 17,74]	1,99 [1,82; 2,17] p < 0,001
t _{1/2} alpha [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	5,03 [3,20; 7,89]	2,41 [1,62; 3,59]	2,09 [1,18; 3,68] p = 0,014

t _{1/2} beta [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	82,1 [71,4; 94,5]	17,0 [15,9; 18,3]	4,83 ⁶⁶	
Clearance (CL) [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	3,193 [2,843; 3,587]	6,340 [5,637; 7,131]	0,50 [0,46; 0,55] p < 0,001	
Mean Residence Time (MRT) [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	98,60 [88,16; 110,29]	41,19 [35,98; 47,15]	2,39 [2,12; 2,71] p < 0,001	
Volumen im Steady State (V _{SS}) [ml/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	314,8 [277,8; 356,8]	261,1 [222,9; 305,9]	1,21 [1,06; 1,38] p = 0,008	
Inkrementelle Recovery [I.E./dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	0,9211 [0,7710; 1,1004]	0,9451 [0,8149; 1,0961]	0,97 [0,84; 1,12] p = 0,713	
Zeit bis zu einem Wert von 1 % über Baseline [Tage]	11,224 [10,200; 12,350]	5,087 [4,579; 5,651]	2,21 [2,04; 2,39] p < 0,001	
Zeit bis zu einem Wert von 3 % über Baseline [Tage]	5,767 [5,066; 6,565]	2,832 [2,568; 3,123]	2,04 [1,87; 2,21] p < 0,001	
Studie Kids B-LONG, Pharmacokinetic Analysis Set				
	Gemessene PK-Parameter^b		Spannen der Ratios im Vergleich zur vorherigen Therapie^c	
	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 13	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 11
C _{max} [I.E./dl] Geometrisches Mittel [95%-KI]	29,78 [26,18; 33,87]	35,84 [30,56; 42,03]		
AUC pro Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	22, 71 [20,32; 25,38]	28,53 [24,47; 33,27]	1,77 – 3,38	1,30 – 3,39
t _{1/2} [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	66,49 [55,86; 79,14]	70,34 [60,95; 81,17]	2,83 – 5,96	2,88 – 7,92
Clearance (CL) [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	4,365 [3,901; 4,885]	3,505 [3,006; 4,087]	0,27 – 0,57	0,30 – 0,77
Mean Residence Time (MRT) [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	83,65 [71,76; 97,51]	82,46 [72,65; 93,60]	2,45 – 5,58	2,93 – 5,55
Volumen im Steady State (V _{SS}) [ml/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	365,1 [316,2, 421,6]	289,0 [236,7; 352,9]	1,19 – 1,53	0,94 – 4,28
Inkrementelle Recovery [I.E./dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	0,590 [0,515; 0,675]	0,717 [0,612; 0,841]	0,70 – 1,51	0,57 – 2,01

⁶⁶ Das Ergebnis im Studienbericht beträgt 2,43 [1,18; 3,68] mit einem p-Wert < 0,001. Dieses Ergebnis wurde mit wurde auf Basis einer unkonventionell langen Probenahme für BenefIX[®] über 96 Stunden erhalten. Standardmäßig erfolgt die Probenahme für die Halbwertszeitbestimmung von BenefIX[®] über 48 Stunden. Auf dieser Basis wird für BenefIX[®] eine Halbwertszeit von 17 Stunden (statt 33,8 Stunden) und eine Ratio von 4,83 erhalten.

^aPatienten, für die auswertbare PK-Profile sowohl für Eftrenonacog alfa als auch für BeneFIX[®] vorlagen. One-stage aPTT Clotting Assay, kompartimentelle Methode. Die p-Werte stammen aus einem ANOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung (Eftrenonacog alfa versus BeneFIX[®]) und Patient. Ein zweiseitiges α von 5 % wurde als Indikator für statistische Signifikanz festgelegt.

^bNicht-kompartimentelle Methode; „One-stage aPTT Clotting Assay“

^cProbanden wurden nur eingeschlossen, wenn vollständige PK-Profile sowohl für Eftrenonacog alfa als auch für das vorher verwendete Faktor-IX-Präparat vorlagen.

B-LONG

Eftrenonacog alfa zeigt gegenüber BeneFIX[®] eine 4,8fache Verlängerung der $t_{1/2\beta}$ (Eliminationshalbwertszeit). Die Zeit bis zum Erreichen eines Wertes von 1 % über Baseline war um den Faktor 2,21 verlängert.

Vergleichende Daten für Eftrenonacog alfa und BeneFIX[®] lagen für 22 Patienten vor und wurden mit einem Zwei-Kompartiment-Modell analysiert. Für beide Faktor-IX-Präparate wurde die maximale Aktivität (C_{max}) unmittelbar nach der Injektion (ca. 10 min nach Start der Injektion) erreicht. Das geometrische Mittel der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) war 82,1 (95%-KI: [71,39; 94,46]) für Eftrenonacog alfa und 17,0 (95%-KI: [15,9; 18,3]) für BeneFIX[®], was einer Verlängerung um den Faktor 4,83⁶⁷ entspricht.

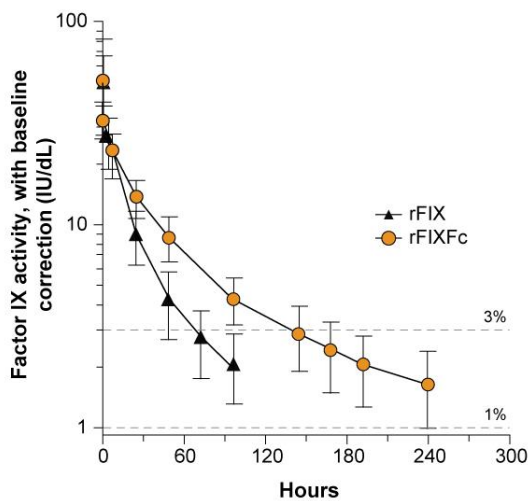


Abbildung 13: Gemessene Faktor-IX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)

In Übereinstimmung mit der Beobachtung zur Halbwertszeit war auch das geometrische Mittel der mittleren Verweildauer (MRT) um den Faktor 2,39 verlängert, was letztendlich

⁶⁷ Das Ergebnis, das im Studienbericht angegeben ist, beträgt 2,43 [1,18; 3,68] mit einem p-Wert < 0,001. Dieses Ergebnis wurde mit wurde auf Basis einer unkonventionell langen Probenahme für BeneFIX[®] über 96 Stunden erhalten. Standardmäßig erfolgt die Probenahme für die Halbwertszeitbestimmung von BeneFIX[®] über 48 Stunden. Auf dieser Basis wird für BeneFIX[®] eine Halbwertszeit von 17 Stunden (statt 33,8 Stunden) und eine Ratio von 4,83 erhalten.

dazu geführt hat, dass die Zeit, bis der Spiegel einen Wert von 1 % über dem Baseline-Wert erreicht hat, mit 11,22 Tagen im Vergleich zu 5,09 Tagen für Eftrenonacog alfa deutlich länger war. Dieser Unterschied entspricht einem Faktor von 2,21. Die Empfindlichkeit der Faktor-IX-Messung ist im Bereich so niedriger Spiegel gegebenenfalls nicht gut genug, um so eine belastbare Aussage zu treffen. Daher wurde zusätzlich die Zeit bis zum Erreichen von einer Plasmakonzentration von 3 % untersucht, hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeitspanne um den Faktor 2,04, das Ergebnis für die „Zeit bis zu einem Wert von 1 % über Baseline“ wird damit bestätigt.

Die Fläche unter der Kurve nach Dosis⁶⁸ (AUC nach Dosis) war 1,99mal so hoch wie diejenige von BeneFIX[®]. Die Clearance von Eftrenonacog alfa war entsprechend niedriger (Reduktion um 50 %).

Die Halbwertszeit, die im Rahmen der B-LONG-Studie für BeneFIX[®] geschätzt wurde liegt mit 33,8 Stunden (geometrisches Mittel, arithmetisches Mittel $35,7 \pm 13,6$ Stunden) über der Halbwertszeit von $22,3 \pm 5,3$ bzw. $23,8 \pm 6,5$ Stunden, die in der Fachinformation von BeneFIX[®] berichtet ist [10].

Bei einer ähnlichen inkrementellen Recovery im Vergleich zu BeneFIX[®] (Ratio 0,97, 95%-KI: [0,84; 1,12]) ist das Verteilungsvolumen im Steady State bei Eftrenonacog alfa erhöht (Ratio 1,21, 95%-KI: [1,06; 1,38]). Als Ursache für diese Beobachtung kommen die spezifischen Moleküleigenschaften von Eftrenonacog alfa in Betracht: Monomere Fc-Fusionsproteine weisen eine hohe physiologische Transportfähigkeit auf [95], nicht nur die Halbwertszeit ist damit verlängert, sondern die extravasale Verfügbarkeit des Moleküls erhöht. Diese Eigenschaften sind für Eftrenonacog alfa spezifisch: Bei anderen neuen langwirksamen Faktor-IX-Produkten konnten im Vergleich zu Eftrenonacog alfa zwar höhere Werte für die inkrementelle Recovery, jedoch deutlich geringere Verteilungsvolumina beobachtet werden [58, 96-99].

Ein höheres Verteilungsvolumen und eine damit einhergehende höhere extravasale Verfügbarkeit sind eine wichtige Kennzahl für die Protektion gegen Blutungen. In Tiermodellen konnte beobachtet werden, dass FIXa, welches an kultivierte Endothelzellen bindet, seine Gerinnungsaktivität behält bzw. gebundenes FIXa sogar aktiver als gelöstes FIXa ist. Unter der Endothelzellschicht liegt die Basalmembran mit eingebundenem Kollagen IV, das Faktor IX binden kann. Diese Bindung könnte eine Ursache dafür sein, dass es an den Gefäßoberflächen zu einer hohen gerinnungsfördernden Aktivität kommt [100, 101].

Diese *in vitro* Beobachtungen wurden experimentell in „Knock-in“ Mäusen bestätigt: Mäuse mit einer Mutation, die zu einer reduzierten Faktor-IX-Kollagen-IV-Bindung führt, zeigten trotz normaler *in vitro* Gerinnungsaktivität eine milde Blutungstendenz [101]. Kollagen IV kommt in der Basalmembran vor und bindet auch Von-Willebrand-Faktor (vWF) und das Oberflächenglykoprotein $\alpha 2\beta 1$ (GPIa/IIa) [101]. Das Binden von Faktor IX und vWF an

⁶⁸ DNAUC = dose-normalized area under the curve

Kollagen IV bringt FIX räumlich näher an FVIIIa und führt zur einer Aktivierung der Plättchen [101]. Als eine weitere Konsequenz der Bindung von FIX an Kollagen IV kann die Absonderung von FIX an Orten sein, wo es zu konstant zu kleinen Blutungen kommen kann. Ein Ort, wo dieser Mechanismus plausibel ist und eine offensichtliche Rolle spielen könnte, ist die Synovia der Gelenke. Diese ist reich an Kollagen IV, d. h. es sind alle Voraussetzungen für eine Bindung von Faktor IX erfüllt. Die Absonderung von FIX in die Gelenke erklärt darüber hinaus, warum die dauerhafte Prophylaxe mit Faktor IX eine so wertvolle Protektion gegen Blutungen und auch dauerhafte Gelenkschäden darstellt [101].

Faktor IX verteilt sich zu einem großen Anteil im extravaskulären Raum [102]. Wie die Ausführungen gezeigt haben, spielt dieses extravaskulär vorhandene Faktor IX eine wichtige Rolle in der Hämostase und im Schutz der Gelenke. Ein Mechanismus, der dieser Verteilung zugrunde liegt, ist die Bindung an Kollagen Typ IV. Daher kann die Pharmakokinetik für Faktor-IX-Produkte stark durch die reversible Bindung an das vaskuläre Endothel beeinflusst werden. Da neue Faktor-IX-Produkte mit verlängerter Halbwertszeit größer sind als der natürliche Faktor IX, bestand die Sorge, dass sie sich möglicherweise nicht im physiologischen Maß in den extravaskulären Raum verteilen können [103]. Die Beobachtungen, die für Eftrenonacog alfa gemacht wurden (großes Verteilungsvolumen, Verlauf der Plasmaspiegelkurve, der auf eine schnelle Verteilung in den extravasalen Raum hindeutet), bestätigen diese Sorge nicht. Im Gegenteil stehen die besonderen Charakteristika von Eftrenonacog alfa auf molekularer Ebene in gutem Einklang mit dem guten Schutz der Gelenke, der in den Studien beobachtet worden ist.

Pharmakokinetik, Sequential PK Subgroup Wiederholung zum Zeitpunkt Woche 26 (B-LONG)

Tabelle 4-140 Pharmakokinetik-Untersuchungen, Wiederholung Woche 26 – weitere Untersuchungen

Parameter	Eftrenonacog alfa Baseline	Eftrenonacog alfa Wiederholung	Ratio der Geometrischen Mittel 95%-KI
Studie B-LONG, Sequential PK Subgroup, N = 21			
C _{max} [I.E./dl] Geometrisches Mittel [95%-KI]	41,23 [33,64; 50,53]	39,46 [34,76; 4,79]	1,04 [0,87; 1,26]
AUC pro Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	31,40 [27,79; 35,48]	34,44 [30,49; 38,89]	0,91 [0,82; 1,02]
t _{1/2} alpha [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	4,884 [3,053; 7,815]	5,697 [3,709; 8,750]	0,86 [0,46; 1,60]
t _{1/2} beta [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	82,25 [70,99; 95,30]	88,37 [75,12; 103,96]	0,93 [0,76; 1,14]
Clearance (CL) [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	3,185 [2,818; 3,599]	2,904 [2,571; 3,280]	1,10 [0,98; 1,22]

Mean Residence Time (MRT) [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	98,85 [87,87; 111,19]	106,49 [94,56; 119,93]	0,93 [0,81; 1,07]
Volumen im Steady State (V_{ss}) [ml/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	314,8 [276,0; 359,1]	309,2 [268,1; 356,6]	1,02 [0,91; 1,13]
Inkrementelle Recovery [I.E./dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	0,9274 [0,770; 1,118]	0,9024 [0,8077; 1,008]	1,03 [0,88; 1,21]
Zeit bis zu einem Wert von 1 % über Baseline [Tage]	11,24 [10,162; 12,426]	12,248 [11,156; 13,447]	0,92 [0,83; 1,02]
Zeit bis zu einem Wert von 3 % über Baseline [Tage]	5,765 [5,030; 6,606]	6,234 [5,552; 7,000]	0,92 [0,83; 1,03]
Alle Werte wurden über den One-stage aPTT Clotting Assay und eine kompartimentelle Berechnungsmethode erhalten.			

Vergleichende Daten für Eftrenonacog alfa einmal zum Baseline-Zeitpunkt und dann nach 26 Wochen in der Studie lagen für 21 Probanden vor. Das pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa war über die Zeit stabil.

Für ein Subset von 27 Probanden wurde die Pharmakokinetik für eine Dosis von 100 I.E./kg bestimmt. Für dieses Subset betrug die mittlere Clearance 2,65 ml/kg/h, C_{max} 99,89 I.E./dl und die Zeit bis zu einer Faktor-IX-Aktivität von 1 % 15,8 Tage.

Kids B-LONG

Eftrenonacog alfa hatte eine längere Halbwertszeit, eine höhere DNAUC und eine reduzierte Clearance im Vergleich zu den Werten der vor der Studie verwendeten Faktor-IX-Präparaten. PK-Daten waren insgesamt für 24 Patienten verfügbar (11 Patienten der unter 6Jährigen und 13 Patienten der Altersgruppe 6 – < 12 Jahre). Das geometrische Mittel für die Halbwertszeit betrug 66,49 (95%-KI: [55,86; 79,14]) bei den jüngeren Patienten und 70,34 (95%-KI: [60,95; 81,17]) bei den Patienten in einem Alter zwischen 6 und 12.

Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen wurden z. B. für die Clearance beobachtet, die bei den Patienten < 6 Jahre im Mittel 4,365 betrug (95%-KI: [3,901; 4,885]) und bei den Patienten zwischen 6 und 12 Jahren 3,505 (95%-KI: [3,006; 4,087]). Konsistent mit dieser Beobachtung ist eine im Mittel niedrigere DNAUC bei den jüngeren Patienten (22,71) im Vergleich zu den älteren Patienten (28,53).

Die arithmetischen Mittel waren den präsentierten geometrischen Mittelwerten sehr ähnlich [88].

Ein formaler Vergleich der PK-Parameter von Eftrenonacog alfa und anderen Faktor-IX-Produkten war für die Studie nicht geplant, da vor Studienbeginn unterschiedliche Präparate verwendet werden wurden.

Da aber ein wesentlicher Teil der Patienten vorab BeneFIX[®] erhalten hatten und auch in der B-LONG-Studie ein Vergleich mit BeneFIX[®] durchgeführt worden war, sind diese Daten in der folgenden Tabelle zusätzlich dargestellt.

Tabelle 4-141: Vergleich der PK-Parameter von Eftrenonacog alfa und BeneFIX[®] in der Studie Kids B-LONG – weitere Untersuchungen

Studie Kids B-LONG, Pharmacokinetic Analysis Set		
	Ratios Eftrenonacog alfa im Vergleich zu BeneFIX ^{®a}	
	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 9
AUC pro Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	2,455 [2,145; 2,797]	2,824 [2,547; 3,131]
t _{1/2} [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	3,661 [3,142; 4,264]	3,705 [3,342; 4,106]
Clearance (CL) [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	0,404 [0,350; 0,466]	0,354 [0,319; 0,393]
Mean Residence Time (MRT) [h] Geometrisches Mittel [95%-KI]	3,298 [2,843; 3,825]	3,201 [3,035; 3,376]
Volumen im Steady State (V _{ss}) [ml/kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	1,332 [1,245; 1,424]	1,133 [1,021; 1,259]
Inkrementelle Recovery [I.E./dl per I.E./kg] Geometrisches Mittel [95%-KI]	1,124 [0,969; 1,304]	1,286 [1,116; 1,482]
^a Probanden wurden nur eingeschlossen, wenn vollständige PK-Profile sowohl für Eftrenonacog alfa als auch für BeneFIX [®] vorlagen.		

Die Ergebnisse für die Subpopulation der Patienten, die vor der Studie mit BeneFIX[®] (Nonacog alfa) behandelt worden sind, bestätigen sowohl die vorab beschriebenen Ergebnisse der Kids B-LONG-Studie als auch die Ergebnisse der Studie B-LONG.

Die geometrischen Mittel der Intrasubject-Ratio von Eftrenonacog alfa versus BeneFIX[®] (Nonacog alfa) betragen für die Halbwertszeit 3,661 und 3,705 in den verschiedenen Altersgruppen, was auf eine ungefähre Verlängerung der Halbwertszeit um den Faktor 3,7 hinweist. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer geringeren Clearance (Ratios von 0,404 und 0,354 in den beiden Alterskohorten).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämo-philie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande,

Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.14 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 4-142: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA in der Version 15.0 kodiert.
Kids B-LONG	<u>Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u>
B-YOND	<p>Erhebung: Aufzeichnung aller UE im eCRF, die ab der ersten Gabe von Eftrenonacog alfa bis zur Follow-up Visite/Follow-up-Call berichtet worden sind, unabhängig von Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p><u>Darstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung unerwünschter und schwerwiegender unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse aufgeschlüsselt nach System Organ Class (SOC) • Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 3 % der Patienten eintraten <p>Datenanalyse: Auswertung nach Anzahl und Prozentzahl an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat. Todesfälle wurden als SUE klassifiziert.</p> <p><u>Als SUE (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) wurde ein unerwünschtes Ereignis definiert, welches:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod geführt hat, • nach der Einschätzung des Prüfarztes, den Patienten in unmittelbare Todesgefahr gebracht hat (ein lebensbedrohliches Ereignis); diese Klassifizierung beinhaltet nicht Ereignisse, die, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären, möglicherweise zum Tod geführt hätten • zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes geführt hat, • eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, • zu einem Gendefekt oder Geburtsfehler geführt hat. <p><u>Zusammenhang mit der Studienmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusammenhang („not related“): Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für ein UE nicht angenommen, wenn es nicht als möglich eingeschätzt wurde, dass die Studienmedikation das Ereignis verursacht hat. • Zusammenhang („related“): Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde angenommen, wenn es als möglich eingeschätzt wurde, dass das Ereignis durch die Studienmedikation verursacht wurde. <p><u>Schwere der Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Die Symptome (das Symptom) sind für den Patienten kaum bemerkbar oder führen nicht zu Unwohlsein, der Patient fühle sich nicht in seinen Funktionen und Möglichkeiten eingeschränkt. Die Verschreibung von Medikamenten war für die Behandlung der Symptome in der Regel nicht notwendig, konnte aber auf individuellen Wunsch der Patienten durchaus erfolgen.

- Moderat: Die Symptome (das Symptom) sind von einem ausreichenden Schweregrad, dass der Patient sich unwohl fühlt, die täglichen Aktivitäten und die Leistungsfähigkeit sind eingeschränkt. Der Proband konnte in der Studie verbleiben, eine Behandlung der Symptome kann notwendig sein.
- Schwer: Symptom(e) führen zu erheblichem Unwohlsein, Symptome führen zur Arbeitsunfähigkeit oder einer deutlichen Beeinträchtigung des täglichen Lebens. Der Schweregrad kann zu einer Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation geführt haben. Eine Behandlung und/oder Hospitalisierung kann notwendig sein.

Blutungsepisoden wurden nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet. Begleiterscheinungen bei einer Blutung (z. B. eine Ellenbogenfraktur) konnten jedoch sehr wohl als unerwünschte Ereignisse gewertet werden.

Erhebungszeitpunkte: Unerwünschte Ereignisse (B-LONG)

V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow- up (Telefon- anruf)
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

So wie in der Studie B-LONG erfolgte die Erhebung der unerwünschten Ereignisse auch in der Studie Kids B-LONG über den gesamten Studienzeitraum.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die entweder mit Hämophilie B oder der Substitutionstherapie mit Faktor-IX-Präparaten zusammenhängen können, waren Hemmkörperbildung (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.15), allergische Reaktionen, thrombotische Ereignisse und eine Übertragung von Infektionserregern definiert.

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Gesamtrate UE	Gesamtrate SUE	UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben
B-LONG	•	•	•
Kids B-LONG	•	•	•
B-YOND	•	•	•

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen					
B-LONG					
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual- isierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27	Gruppe 4 ^a Perio- peratives Management N = 12	Gesamt N = 123
Patientenjahre	59,22	33,31	23,55	3,49	119,56
Expositionstage	3221	1115	482	309	5127
Unerwünschte Ereignisse	45 (71,4 %)	23 (79,3 %)	20 (74,1 %)	10 (83,3 %)	94 (76,4 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	5 (7,9 %)	4 (13,8 %)	1 (3,7 %)	0	10 (8,1 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5 (7,9 %)	4 (13,8 %)	4 (14,8 %)	3 (25 %)	16 (13,0 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	0	1 (3,4 %)	0	0	1 (0,8 %)
Todesfälle	0	0	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	1 (1,6 %)	0	1 (3,7 %)	0	2 (1,6 %)

Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
Patientenjahre	12,13	14,02	26,14
Expositionstage	654	790	1444
Unerwünschte Ereignisse	12 (80,0 %)	14 (93,3 %)	26 (86,7 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3 (20,0 %)	1 (6,7 %)	4 (13,3 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	0	0	0
Todesfälle	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	0	0	0
<i>Safety Analysis Set</i>			
Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Probanden, die insgesamt in der entsprechenden Behandlungsgruppe beobachtet wurden.			
MedDRA wurde in der Version 15.0 verwendet.			
Patienten werden nur einmal gezählt, wenn sie multiple Ereignisse einer SOC oder eines PT berichtet haben.			
^a Beinhaltet Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die in während der Operation oder in der nachfolgenden Erholungsphase beobachtet wurden. Diese Ereignisse sind bei den Patienten, die auch in Gruppe 1 – 3 eingeschlossen waren, nicht enthalten.			

Tabelle 4-145: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt: Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen			
B-YOND			
	Patienten aus B-LONG	Patienten aus Kids B-LONG	Alle Patienten
N	93	23	116
Patientenjahre	200,45	19,23	221,71
Expositionstage	9272	1007	10494
Unerwünschte Ereignisse	71 (76,3 %)	17 (73,9 %)	88 (75,9 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	4 (4,3 %)	0	4 (3,4 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	21 (22,6 %)	2 (8,7 %)	23 (19,8 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	1 (1,1 %)	0	1 (0,9 %)
Todesfälle	0	0	0

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

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	0	0	0
<p><i>Safety Analysis Set</i></p> <p>Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Probanden, die insgesamt in der entsprechenden Behandlungsgruppe beobachtet wurden.</p> <p>MedDRA wurde in der Version 15.0 verwendet.</p> <p>Patienten werden nur einmal gezählt, wenn sie multiple Ereignisse einer SOC oder eines PT berichtet haben.</p>			

Tabelle 4-146: Unerwünschte Ereignisse nach SOC – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen				
B-LONG (Safety analysis set)				
Systemorganklasse (SOC)	Gruppe 1 Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual- isierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27	Gesamt N = 119
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,6 %)	0	2 (7,4 %)	3 (2,5 %)
Herzerkrankungen	1 (1,6 %)	1 (3,4 %)	0	2 (1,7 %)
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	0	2 (6,9 %)	0	2 (1,7 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (23,8 %)	6 (20,7 %)	5 (18,5 %)	26 (21,8 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (9,5 %)	3 (10,3 %)	3 (11,1 %)	12 (10,1 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (3,4 %)	0	1 (0,8 %)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,6 %)	2 (6,9 %)	0	3 (2,5 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (44,4 %)	13 (44,4 %)	7 (25,9 %)	48 (40,3 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (17,5 %)	6 (20,7 %)	2 (7,4 %)	19 (16,0 %)
Untersuchungen	3 (4,8 %)	2 (6,9 %)	4 (14,8 %)	9 (7,6 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (25,4 %)	7 (24,1 %)	3 (11,1 %)	26 (21,8 %)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (12,7 %)	7 (24,1 %)	2 (7,4 %)	17 (14,3 %)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (3,4 %)	0	1 (0,8 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,6 %)	1 (3,4 %)	0	2 (1,7 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (4,8 %)	1 (3,4 %)	3 (11,1 %)	7 (5,9 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (4,8 %)	1 (3,4 %)	0	4 (3,4 %)
Gefäßerkrankungen	5 (7,9 %)	2 (6,9 %)	1 (3,7 %)	8 (6,7 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,6 %)	1 (3,4 %)	0	2 (1,7 %)

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

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	2 (6,9 %)	0	2 (1,7 %)
Kids B-LONG (Safety analysis set)				
Systemorganklasse (SOC)	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (53,3 %)	3 (20,0 %)	11 (36,7 %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (33,3 %)	1 (6,7 %)	6 (20,0 %)	
Erkrankungen des Immunsystems	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (60,0 %)	10 (66,7 %)	19 (63,3 %)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (60,0 %)	4 (26,7 %)	13 (43,4 %)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	2 (13,3 %)	2 (6,7 %)	
Erkrankungen des Nervensystems	0	2 (13,3 %)	2 (6,7 %)	
Psychiatrische Erkrankungen	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (26,7 %)	1 (6,7 %)	5 (16,7 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	4 (13,3 %)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
B-YOND				
Systemorganklasse (SOC)	Patienten aus Kids B-LONG (n = 23)	Patienten aus B- LONG (n = 93)	Gesamt (n = 116)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	5 (5,4 %)	5 (4,3 %)	
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	0	2 (2,2 %)	2 (1,7 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (17,4 %)	26 (28,0 %)	30 (25,9%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (8,7 %)	13 (14,0 %)	15 (12,9 %)	
Erkrankungen des Immunsystems	3 (13,0 %)	3 (3,2 %)	6 (5,2 %)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1 %)	37 (39,8 %)	46 (39,7 %)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (30,4 %)	21 (22,6 %)	28 (24,1 %)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (8,7 %)	23 (24,7 %)	25 (21,6 %)	
Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,3 %)	17 (18,3 %)	18 (15,5 %)	

Psychiatrische Erkrankungen	0	8 (8,6 %)	8 (6,9 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (21,7 %)	13 (14,0 %)	18 (15,5 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (8,7 %)	18 (19,4 %)	20 (17,2 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	3 (3,2 %)	3 (2,6 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	11 (11,8 %)	11 (9,5 %)
Gefäßerkrankungen	0	5 (5,4 %)	5 (4,3 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	4 (4,3 %)	4 (3,4 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	3 (3,2 %)	3 (2,6 %)
Untersuchungen	1 (4,3 %)	2 (2,2 %)	3 (2,6 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	3 (3,2 %)	3 (2,6 %)
Herzkrankungen	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Augenerkrankungen	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
<i>Safety Analysis Set</i>			
Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Probanden, die insgesamt in der entsprechenden Behandlungsgruppe beobachtet wurden.			
MedDRA wurde in der Version 15.0 verwendet.			
Patienten werden nur einmal gezählt, wenn sie multiple Ereignisse einer SOC oder eines PT berichtet haben.			
Unerwünschte Ereignisse während eines chirurgischen Eingriffs oder der Erholungsphase von einem solchen sind nicht eingeschlossen.			

Tabelle 4-147: Unerwünschte Ereignisse nach „Preferred Term“, die bei ≥ 3 % der Patienten aufgetreten sind – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen				
B-LONG (Safety analysis set)				
Preferred Term (PT)	Gruppe 1 Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27	Gesamt N = 119
Nasopharyngitis	13 (20,6 %)	4 (13,8 %)	1 (3,7 %)	18 (15,1 %)
Grippe	5 (7,9 %)	0	4 (14,8 %)	9 (7,6 %)
Arthralgie	6 (9,5 %)	2 (6,9 %)	0	8 (6,7 %)
Infektionen der oberen Atemwege	4 (6,3 %)	2 (6,9 %)	1 (3,7 %)	7 (5,9 %)
Kopfschmerz	2 (3,2 %)	2 (6,9 %)	2 (7,4 %)	6 (5,0 %)
Hypertonie	3 (4,8 %)	2 (6,9 %)	1 (3,7 %)	6 (5,0 %)
Schwindelgefühl	3 (4,8 %)	2 (6,9 %)	0	5 (4,2 %)

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

Sinusitis	3 (4,8 %)	2 (6,9 %)	0	5 (4,2 %)
Diarrhoe	3 (4,8 %)	1 (3,4 %)	0	4 (3,4 %)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (3,2 %)	2 (6,9 %)	0	4 (3,4 %)
Rhinitis	3 (4,8 %)	1 (3,4 %)	0	4 (3,4 %)
Kids- B-LONG (Safety analysis set)				
Preferred Term (PT)	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30	
Nasopharyngitis	1 (6,7 %)	6 (40,0 %)	7 (23,3 %)	
Sturz	4 (26,7 %)	2 (13,3 %)	6 (20,0 %)	
Kopfverletzung	3 (20,0 %)	1 (6,7 %)	4 (13,3 %)	
Fieber	4 (26,7 %)	0	4 (13,3 %)	
Virusinfektion	4 (26,7 %)	0	4 (13,3 %)	
Gesichtsverletzung	2 (13,3 %)	1 (6,7 %)	3 (10,0 %)	
Asthma	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Obstipation	2 (13,3 %)	0	2 (6,7 %)	
Husten	2 (13,3 %)	0	2 (6,7 %)	
Krupp infektiös	2 (13,3 %)	0	2 (6,7 %)	
Karies	2 (13,3 %)	0	2 (6,7 %)	
Ohreninfektion	2 (13,3 %)	0	2 (6,7 %)	
Ohrenschmerzen	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Gastroenteritis durch Norovirus	0	2 (13,3 %)	2 (6,7 %)	
Kopfschmerz	0	2 (13,3 %)	2 (6,7 %)	
Otitis media	2 (13,3 %)	0	2 (6,7 %)	
Pharyngitis durch Streptokokken	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Ausschlag	2 (13,3 %)	0	2 (6,7 %)	
Jahreszeitbedingte Allergie	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Tonsillitis	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Infektionen der oberen Atemwege	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Erbrechen	2 (13,3 %)	0	2 (6,7 %)	
Anormales Verhalten	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)	
Versehentliche Einnahme von Medikamenten durch das Kind	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)	
Arthralgie	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)	
Biss	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)	
Cheilitis	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)	

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

Kontusion	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Appetit vermindert	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Kontaktdermatitis	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Verschluss eines medizinischen Gerätes	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Diarrhoe	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Ulkus duodeni	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Ulkus duodeni mit Blutung	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Ekzem	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Epistaxis	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Exkoration	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Stuhlverfärbung	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Fatigue	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Gastroenteritis	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Virale Gastroenteritis	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Blutstuhl	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Hämorrhagische Anämie	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Impetigo	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Eisenmangelanämie	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Gelenkverletzung	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Bänderzerrung	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Verletzung der Gliedmaßen	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Lippenverletzung	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Muskuloskeletale Steifigkeit	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Nagelinfektion	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Bakterielle Oralinfektion	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Pharyngitis	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Ausschlag makulo-papulös	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Atemwegsinfektion	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Sinusitis	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Stomatitis	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Zahnschmerzen	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Traumatisches Hämatom	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Tremor	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)

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

Bakterielle Infektion der oberen Atemwege	0	1 (6,7 %)	1 (3,3 %)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Harnwegsinfektion	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Windpocken	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
B-YOND (Safety analysis set)			
Preferred Term (PT)	Patienten aus Kids B-LONG (n = 23)	Patienten aus B-LONG (n = 93)	Gesamt (n = 116)
Kopfschmerzen	1 (4,3 %)	13 (14,0 %)	14 (12,1 %)
Nasopharyngitis	4 (17,4 %)	9 (9,7 %)	13 (11,2 %)
Sturz	5 (21,7 %)	4 (4,3 %)	9 (7,8 %)
Erbrechen	2 (8,7 %)	7 (7,5 %)	9 (7,8 %)
Infektion der oberen Atemwege	1 (4,3 %)	6 (6,5 %)	7 (6,0 %)
Arthralgie	2 (8,7 %)	4 (4,3 %)	6 (5,2 %)
Grippe	0	6 (6,5 %)	6 (5,2 %)
Epistaxis	2 (8,7 %)	3 (3,2 %)	5 (4,3 %)
Hämaturie	0	5 (5,4 %)	5 (4,3 %)
Hypertonie	0	5 (5,4 %)	5 (4,3 %)
Risswunde	1 (4,3 %)	4 (4,3 %)	5 (4,3 %)
Übelkeit	0	5 (5,4 %)	5 (4,3 %)
Schmerzen im Oropharynx	1 (4,3 %)	4 (4,3 %)	5 (4,3 %)
Allergische Rhinitis	1 (4,3 %)	4 (4,3 %)	5 (4,3 %)
Jahreszeitbedingte Allergie	3 (13,0 %)	2 (2,2 %)	5 (4,3 %)
Akne	0	4 (4,3 %)	4 (3,4 %)
Durchfall	2 (8,7 %)	2 (2,2 %)	4 (3,4 %)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1 (4,3 %)	3 (3,2 %)	4 (3,4 %)
Hepatitis C	0	4 (4,3 %)	4 (3,4 %)
Sinusitis	0	4 (4,3 %)	4 (3,4 %)
Zahnschmerzen	0	4 (4,3 %)	4 (3,4 %)
Traumatisches Hämatom	1 (4,3 %)	3 (3,2 %)	4 (3,4 %)

Safety Analysis Set

Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Probanden, die insgesamt in der entsprechenden Behandlungsgruppe beobachtet wurden. N: Gruppengröße

MedDRA wurde in der Version 15.0 verwendet.

Patienten werden nur einmal gezählt, wenn sie multiple Ereignisse einer SOC oder eines PT berichtet haben.

Unerwünschte Ereignisse während eines chirurgischen Eingriffs oder der Erholungsphase von einem solchen sind nicht eingeschlossen.

Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014

B-LONG

In der Studie B-LONG sind die Patienten insgesamt 5.127 Expositionstagen (EDs = exposure days) Eftrenonacog alfa ausgesetzt gewesen. Insgesamt wurden die Probanden über 119,56 Patientenjahre beobachtet.

In der Studie B-LONG sind keine Todesfälle aufgetreten.

Von den 123 Patienten in der Studie berichteten 16 (13,0 %) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), insgesamt sind 21 SUEs aufgetreten.

Tabelle 4-148: Schwere unerwünschte Ereignisse nach „Preferred Term“ – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen				
B-LONG (Safety analysis set)				
Preferred Term (PT)	Gruppe 1 Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27	Gesamt N = 119
Arthralgie	1 (1,6 %)	0	0	1 (0,8 %)
Bösartige Neubildung in der Leber	0	1 (3,4 %)	0	1 (0,8 %)
Obstruktive Uropathie	0	1 (3,4 %)	0	1 (0,8 %)
Peritonsillarabszess	0	1 (3,4 %)	0	1 (0,8 %)
Verkehrsunfall	0	0	1 (3,7 %)	1 (0,8 %)
Tonsillitis	0	1 (3,4 %)	0	1 (0,8 %)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0	1 (3,4 %)	0	1 (0,8 %)

Safety Analysis Set

Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Probanden, die insgesamt in der entsprechenden Behandlungsgruppe beobachtet wurden.

MedDRA wurde in der Version 15.0 verwendet.

Patienten werden nur einmal gezählt, wenn sie multiple Ereignisse einer SOC oder eines PT berichtet haben.

Unerwünschte Ereignisse während eines chirurgischen Eingriffs oder der Erholungsphase von einem solchen sind nicht eingeschlossen.

94 Patienten (76,4 %) berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (insgesamt wurden 320 unerwünschte Ereignisse berichtet). 10 Patienten berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das vom Behandler als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde.

Tabelle 4-149: B-LONG unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation (= „Nebenwirkungen“) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen		
B-LONG (Safety analysis set), N = 119		
Systemorganklasse (SOC)	Beobachtetes Ereignis Preferred Term (PT)	Anzahl an betroffenen Patienten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	2 (1,7 %)
	Schwindel	1 (0,8 %)
	Geschmacksstörung	1 (0,8 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Orale Parästhesie	2 (1,7 %)
	Mundgeruch	1 (0,8 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	2 (1,7 %)
	Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (0,8 %)
Herzerkrankungen	Palpitationen	1 (0,8 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Obstruktive Uropathie	1 (0,8 %)
Gefäßerkrankungen	Niedriger Blutdruck	1 (0,8 %)
<i>Safety Analysis Set</i>		
Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Probanden, die insgesamt in der entsprechenden Behandlungsgruppe beobachtet wurden. N: Gruppengröße		
MedDRA wurde in der Version 15.0 verwendet.		
Patienten werden nur einmal gezählt, wenn sie multiple Ereignisse einer SOC oder eines PT berichtet haben.		
Unerwünschte Ereignisse während eines chirurgischen Eingriffs oder der Erholungsphase von einem solchen sind nicht eingeschlossen.		

Zwei Patienten brachen die Behandlung mit Eftrenonacog alfa aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (1,6 %): Ein Patient bekam eine Infektion, die mit seiner Endoprothese zusammenhing (Behandlungsgruppe 1), ein weiterer Patient (aus Behandlungsgruppe 3) war in einen Autounfall verwickelt. In beiden Fällen erfolgte die Hospitalisierung der Patienten in

einem Land, in das die Studienmedikation nicht importiert werden konnte. Als Konsequenz führten diese unerwünschten Ereignisse zu einem Abbruch der Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

Unerwünschte Ereignisse, die bei über 3 % der Patienten aufgetreten sind, sind in Tabelle 4-147 gelistet. In der Studie B-LONG war Nasopharyngitis mit 15,1 % (18 Patienten) das häufigste unerwünschte Ereignis, gefolgt von Grippe mit 7,6 %, Arthralgie mit 6,7 % und Infektionen der oberen Atemwege mit 5,9 %.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die entweder mit Hämophilie B oder der Substitutionstherapie mit Faktor-IX-Präparaten zusammenhängen können, waren Hemmkörperbildung (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.15), allergische Reaktionen, thrombotische Ereignisse und eine Übertragung von Infektionserregern definiert. In der Studie wurden weder Hemmkörper, schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen noch unerwünschte Ereignisse, die auf ein thrombotisches Gefäßereignis hindeuten, oder Infektionen, die den Verdacht einer Übertragung durch die Studienmedikation nahelegen, beobachtet.

Kids B-LONG

In der Studie Kids B-LONG sind die Patienten insgesamt 1.444 Expositionstagen (EDs = exposure days) Eftrenonacog alfa ausgesetzt gewesen. Insgesamt wurden die Probanden über 26,14 Patientenjahre beobachtet.

In der Studie Kids B-LONG sind keine Todesfälle aufgetreten.

Von den 30 Patienten in der Studie berichteten 4 (13,3 %) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt sind 11 SUEs aufgetreten.

Bei der Einstufung in mild, moderat und schwer wurden bis auf 2 Ereignisse alle beobachteten Ereignisse als mild oder moderat eingestuft (s. folgende Tabelle 4-150). Beide Ereignisse wurden vom Behandler als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Tabelle 4-150: Schwere unerwünschte Ereignisse nach „Preferred Term“ – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen			
B-LONG (Safety analysis set)			
Preferred Term (PT)	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
Ohreninfektion	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)
Kopfverletzung	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)

Safety Analysis Set

Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Probanden, die insgesamt in der entsprechenden Behandlungsgruppe beobachtet wurden.

MedDRA wurde in der Version 15.0 verwendet.

Patienten werden nur einmal gezählt, wenn sie multiple Ereignisse einer SOC oder eines PT berichtet haben.

Unerwünschte Ereignisse während eines chirurgischen Eingriffs oder der Erholungsphase von einem solchen sind nicht eingeschlossen.

26 Patienten (86,7 %) berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (insgesamt wurden 127 unerwünschte Ereignisse berichtet). 1 Patient berichtete ein unerwünschtes Ereignis, das vom Behandler als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden in der Studie nicht beobachtet.

Insgesamt war das beobachtete Muster an unerwünschten Ereignissen in den beiden verschiedenen Alterskohorten vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse, die bei über 3 % der Patienten aufgetreten sind, sind in Tabelle 4-147 gelistet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis (23,3 %) und Stürze (20,0 %), gefolgt von Kopfverletzungen, Fieber und viralen Infektionen mit jeweils 13,3 %.

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden von den Behandlern auf einen möglichen Bezug zur Studienmedikation eingestuft. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren nach Einschätzung der Behandler nicht auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa zurückzuführen. Insgesamt wurde bei einem Patienten ein Ereignis mit möglichem Bezug zur Studienmedikation beobachtet. Dieses Ereignis war ein Appetitverlust, der am ersten Tag der ersten Behandlung das erste Mal auftrat. Der Appetit kehrte von selbst zurück, das Ereignis wurde als mild eingestuft, es folgten keine Konsequenzen für die weitere Behandlung.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die entweder mit Hämophilie B oder der Substitutionstherapie mit Faktor-IX-Präparaten zusammenhängen können, waren Hemmkörperbildung (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.15), allergische Reaktionen, thrombotische Ereignisse und eine Übertragung von Infektionserregern definiert. In der Studie wurden weder Hemmkörper, schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen noch unerwünschte Ereignisse, die auf ein thrombotisches Gefäßereignis hindeuten, oder Infektionen, die den Verdacht einer Übertragung durch die Studienmedikation nahelegen, beobachtet. Ein schwerer Fall einer Okklusion eines zentralen Venenkatheters ist bei einem Patienten aufgetreten, dieser Fall wurde vom Prüfarzt als nicht als mit Eftrenonacog alfa assoziiert eingestuft. Es folgten keine Konsequenzen für die Behandlung mit der Studienmedikation, es gab keine Assoziation mit vaskulärer Thrombose.

B-YOND

In der Studie B-YOND sind keine Todesfälle aufgetreten.

Von den 116 Patienten in der Studie 23 (19,8 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Von diesen SUEs wurde eines bei einem Patient als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Bei diesem Ereignis handelte es sich um eine Nierenkolik bei einem Patienten, die zur Hospitalisierung führte. Das Ereignis konnte erfolgreich behandelt werden, der Patient verblieb in der Studie und führte die Studienmedikation fort, ohne dass sich das Ereignis wiederholte.

Die SOC mit den häufigsten Ereignissen waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (46 Patienten mit Ereignis). In dieser SOC traten als häufigste unerwünschte Ereignisse Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Influenza (Grippe), Hepatitis C und Sinusitis auf, keines der Ereignisse wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Tabelle 4-151: Schwere unerwünschte Ereignisse nach „Preferred Term“ B-YOND – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen			
B-YOND (Safety analysis set)			
Preferred Term (PT)	Patienten aus Kids B-LONG (n = 23)	Patienten aus B-LONG (n = 93)	Gesamt (n = 116)
Gesamt	0	13 (14,0 %)	13 (11,2 %)
Hämophiliearthropathie	0	2 (2,2 %)	2 (1,7 %)
Kopfschmerzen	0	2 (2,2 %)	2 (1,7 %)
Epistaxis	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Extradurales Hämatom	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Sturz	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Gastritis	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Gastrointestinale Blutung	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Gicht	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Hepatitis C	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Hypertonie	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Bandscheibenvorfall	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Bänderzerrung	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Obstruktive Uropathie	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Orchitis	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Schmerzen in den Extremitäten	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Phantomschmerz	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Nierenkolik	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Akutes Nierenversagen	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
Zahnabszess	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)

Traumatisches Hämatom	0	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)
<p><i>Safety Analysis Set</i></p> <p>Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Probanden, die insgesamt in der entsprechenden Behandlungsgruppe beobachtet wurden. N: Gruppengröße</p> <p>MedDRA wurde in der Version 15.0 verwendet.</p> <p>Patienten werden nur einmal gezählt, wenn sie multiple Ereignisse einer SOC oder eines PT berichtet haben.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse während eines chirurgischen Eingriffs oder der Erholungsphase von einem solchen sind nicht eingeschlossen.</p> <p>Der Datenschnitt der Studie B-YOND für die Interimsanalyse erfolgte zum 17. Oktober 2014</p>			

Mit der Ausnahme von Arthropathie und Kopfschmerzen, die von jeweils zwei Patienten berichtet worden waren, wurde jedes als „schwer“ eingestufte Ereignis nur von einem einzigen Patienten berichtet. Eine Häufung spezifischer Ereignisse oder ein Zusammenhang mit der Studienmedikation lässt sich nicht erkennen.

Gemäß Studienprotokoll war eine allergische Reaktion in Zusammenhang mit der Administration von Eftrenonacog alfa als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse zu werten. Kein solches SUE, das auf eine allergische Reaktion, Anaphylaxie oder schwerwiegende Unverträglichkeit hinweisen würde, wurde im Zusammenhang mit der Gabe von Eftrenonacog alfa beobachtet.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse von B-YOND das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Eftrenonacog alfa, das schon in den vorangegangenen Studien B-LONG und Kids B-LONG gezeigt werden konnte.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.15 Hemmkörperbildung – 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 4-152: Operationalisierung von Hemmkörperbildung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																						
B-LONG	Die Bildung eines Hemmkörpers war definiert als ein Wert neutralisierender Antikörper von $\geq 0,6$ BE/ml, der sich bei einem wiederholten Test nach 2 bis 4 Wochen bestätigte. Es wurde die Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays durchgeführt Das Konfidenzintervall der Hemmkörperinzidenz wurde über die exakte Methode nach Clopper und Pearson berechnet. Die Bildung nicht neutralisierender Antikörper (ADA) wurde mit einem Elektrochemolumineszenz-Assay überprüft (ECLA). Die Proben wurden in einem Zentrallabor untersucht. Erhebungszeitpunkte: Nijmegen-Assay (B-LONG)																						
Kids B-LONG																							
B-YOND																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>V1 (Screening)</th> <th>V2 (Baseline, Woche 1-3)</th> <th>V3 (Woche 4)</th> <th>V4 (Woche 16)</th> <th>V5 (Woche 26)</th> <th>V6 (Woche 39)</th> <th>V7 (Woche 52)</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							
V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)																
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓																	
	<p>Erhebungszeitpunkte: ECLA (B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>V1 (Screening)</th> <th>V2 (Baseline, Woche 1-3)</th> <th>V3 (Woche 4)</th> <th>V4 (Woche 16)</th> <th>V5 (Woche 26)</th> <th>V6 (Woche 39)</th> <th>V7 (Woche 52)</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							
V1 (Screening)	V2 (Baseline, Woche 1-3)	V3 (Woche 4)	V4 (Woche 16)	V5 (Woche 26)	V6 (Woche 39)	V7 (Woche 52)	Follow-up (Telefonanruf)																
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓																	
	<p>Erhebungszeitpunkte: Nijmegen-Assay (Kids B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pre-screening</th> <th>Screening</th> <th>Baseline</th> <th>Tag 1</th> <th>W3</th> <th>10-15 EDs</th> <th>W12</th> <th>W 24</th> <th>W 36</th> <th>W 50</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)													
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓														
	<p>Erhebungszeitpunkte: ECLA (Kids B-LONG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pre-screening</th> <th>Screening</th> <th>Baseline</th> <th>Tag 1</th> <th>W3</th> <th>10-15 EDs</th> <th>W12</th> <th>W 24</th> <th>W 36</th> <th>W 50</th> <th>Follow-up (Telefonanruf)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Pre-screening	Screening	Baseline	Tag 1	W3	10-15 EDs	W12	W 24	W 36	W 50	Follow-up (Telefonanruf)													
		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓														

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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F findet nur für Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, statt. Dies ist damit begründet, dass Ergebnisse aus unkontrollierten Studien aufgrund des Studiendesigns generell potenziell hoch verzerrt sind.

Dennoch ist in Anhang 4-F ein Bewertungsbogen für den Endpunkt ausgefüllt, über Aspekte des generellen Studiendesigns hinaus konnten keine zusätzlichen, das Verzerrungspotenzial erhöhenden, Faktoren identifiziert werden.

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

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, aus denen Daten für den Endpunkt vorlagen

Studie	Hemmkörperbildung
B-LONG	•
Kids B-LONG	•
B-YOND	•

Die Studie B-LONG war ausreichend gepowert, um mit einer 95%igen Sicherheit eine Inzidenz der Hemmkörperbildung von 10,65 % oder mehr auszuschließen (Gruppe 1).

Obwohl die Bildung von Hemmkörpern bei Patienten mit Hämophilie B seltener vorkommt als bei Patienten mit Hämophilie A (s. auch Modul 3.2) [8], ist das Risiko schwerer Komplikationen bei Auftreten von Hemmkörpern (z. B. schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen) bei Patienten mit Hämophilie B höher. Aufgrund dieses Risikos ist ein geringes immunogenes Potential bei Faktor-IX-Präparaten von gesteigerter Wichtigkeit.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Hemmkörperbildung – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Inzidenz an Hemmkörpern gegen Eftrenonacog alfa				
B-LONG				
	Gruppe 1 Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27	Gruppe 4 Perioperatives Management N = 12
Analysierte Patienten	63	27	27	4
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung (Prozent der Patienten) 95%-KI	0 (0; 5,69)	0 (0; 12,77)	0 (0; 12,77)	0 (0; 60,24)
N (Patienten mit ≥ 50 EDs Eftrenonacog alfa)	52	2	0	1
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung (Prozent der Patienten) 95%-KI	0 (0; 6,85)	0 (0; 84,19)	-	0 (0; 97,50)
Kids B-LONG				
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30	
Analysierte Patienten	15	15	30	
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung (Prozent der Patienten) 95%-KI	0 (0; 21,8)	0 (0; 21,8)	0 (0; 11,57)	
N (Patienten mit ≥ 50 EDs Eftrenonacog alfa)	10	14	24	
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung (Prozent der Patienten) 95%-KI	0 (0; 30,85)	0 (0; 23,16)	0 (0; 14,25)	
<i>Full Analysis Set</i>				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range)				

B-LONG

In der B-LONG Studie ist keine Bildung von Hemmkörpern berichtet worden.

Kids B-LONG

In der Kids B-LONG Studie ist keine Bildung von Hemmkörpern berichtet worden. Von 30 Patienten in der Sicherheitsbewertung, wurden 30 Patienten auf Hemmkörper getestet (100 %). Die bestätigte Hemmkörpererrate betrug damit 0 % (95%-KI: [0; 11,57]).

B-YOND

In der Studie B-YOND wurde keine Bildung von Hemmkörpern beobachtet.

Kommentar

In keiner der drei eingeschlossenen Zulassungsstudien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND wurde die Bildung von Hemmkörpern (inhibitorischen Antikörpern) beobachtet. Dies ist ein sehr positives Ergebnis, das immunogene Potenzial von Eftrenonacog alfa lässt sich erst final beurteilen, wenn ausreichende Daten für nicht vorbehandelte Patienten (PUPs⁶⁹) vorliegen, da für diese Patientenpopulation das Risiko einer Hemmkörperbildung besonders hoch ist.

Ein niedriges immunogenes Potenzial von Eftrenonacog alfa ist auf molekularer Ebene plausibel: Eftrenonacog alfa bindet als Fc-Fusionsprotein an den neonatalen Fcγ-Rezeptor (FcRn) und wird über den FcRn-Pathway „recycelt“. Dies bedeutet, dass trotz der höheren AUC und längeren Wirksamkeit, die effektive Verweildauer im Blutplasma, in der eine Exposition gegenüber dem Immunsystem stattfindet, geringer ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Hämophilie B-Patientenpopulation im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. In die Studie B-LONG wurden auch Patienten aus Deutschland untersucht. In der Studie Kids B-LONG wurden zwar keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen, sehr wohl aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

⁶⁹ PUP = previously untreated patient

4.3.2.3.3.16 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Für die Beschreibung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollen die „Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2“ berücksichtigt werden. Entsprechend den Angaben (s. dort) gelten für die Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene die gleichen Anforderungen wie für die Ergebnisse, die für die Gesamtpopulation dargestellt werden. Diese Anforderungen sind unter 4.3.1.3.1 ausführlich dargelegt und beziehen sich explizit auf eine Ergebnisdarstellung aus kontrollierten Studien mit einem Ergebnisvergleich zwischen unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Der überwiegende Teil dieser Anforderungen ist für die im vorliegenden Fall vorhandenen Studienergebnisse aus unkontrollierten Studien nicht zutreffend.

Im Rahmen der Auswertung der Studienergebnisse der Studien B-LONG und Kids B-LONG war als Subgruppenanalysen die Darstellung einzelner Ergebnisse betreffend der ABR und unerwünschten Ereignisse für bestimmte Subgruppen geplant (s. Beschreibung der Methoden unter 4.2.5.5) und wurde auch entsprechend durchgeführt. Diese Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

4.3.2.3.3.16.1 B-LONG

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt der B-LONG-Studie, die annualisierten Blutungsraten, wurden Subgruppenanalysen nach

- vorherigem Behandlungsregime,
- Krankheitscharakteristika und
- Alter

durchgeführt.

Ergänzend waren auch für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse) Subgruppenanalysen *a priori* geplant. Und zwar für die folgenden Merkmale:

- Alter
- BMI (Body Mass Index)
- HIV/HCV-Status
- Region.

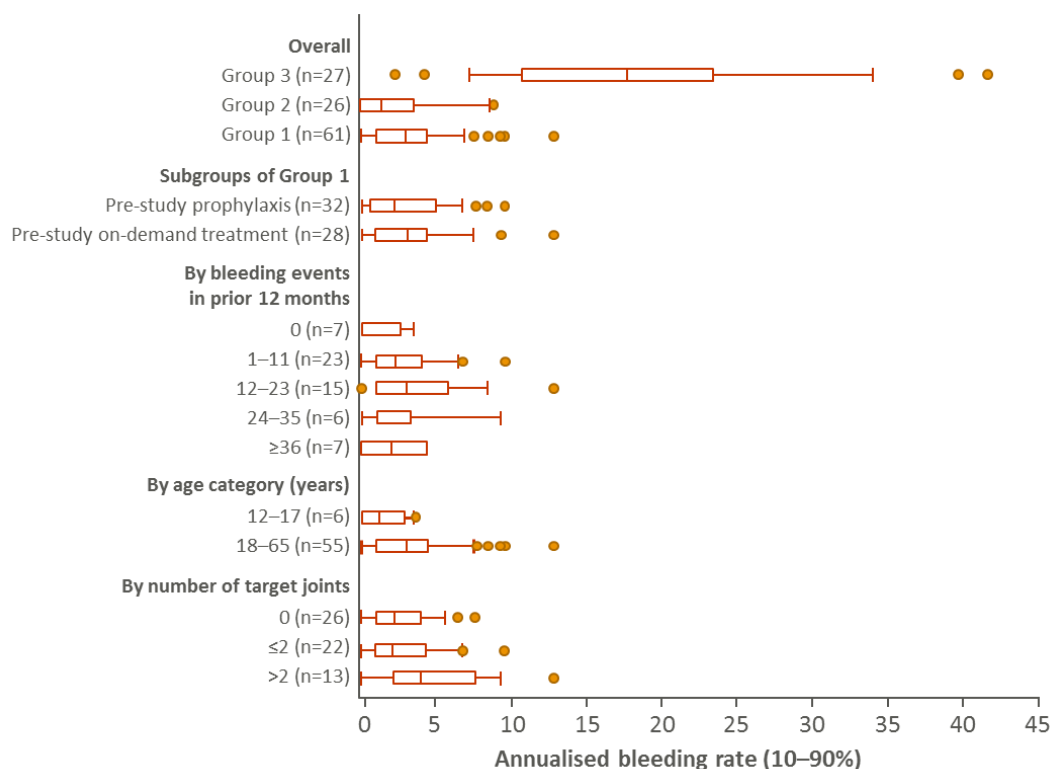


Abbildung 14: Zusammenfassung der ABR aufgeteilt nach Subgruppe

ABR nach vorherigem Behandlungsregime

Ergebnis: Unabhängig vom vorherigen Behandlungsregime der Patienten wurde für Patienten, die in der Studie eine Prophylaxe erhalten haben (Studienarme 1 und 2) niedrigere Blutungsraten beobachtet als für Patienten, die bei Bedarf therapiert wurden.

In der Analyse, in der die annualisierten Blutungsraten zwischen Patienten verglichen wurden, die im Zeitraum kurz vor Eintritt in die Studie Bedarfsbehandlung erhalten haben, basierte auf einem negativen binomialen Regressionsmodell. Von den Probanden, die im Zeitraum der Wirksamkeitsbewertung in der Studie erfasst waren, erhielten 47 % der Patienten in Gruppe 1 vor der Studie Bedarfsbehandlung, in Gruppe 2 traf dies auf 50 % der Patienten zu.

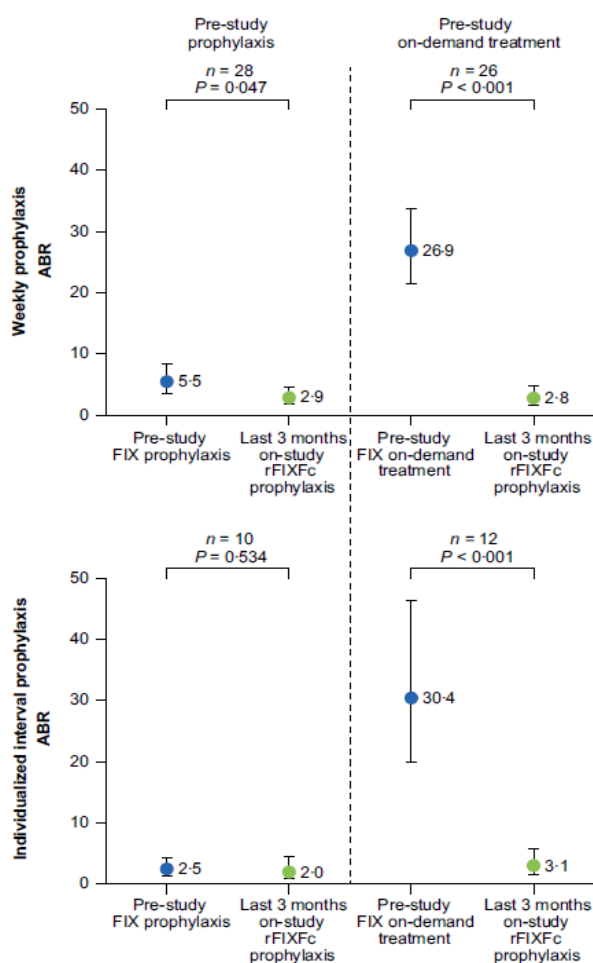
Tabelle 4-155: ABR – Subgruppenanalyse nach Art des vorherigen Behandlungsregimes (Beschränkung auf Patienten mit Bedarfsbehandlung vor Einschluss in die Studie)

Studie	Behandlungsgruppe FAS	Geschätzte ABR 95%-KI	Rate Ratio (im Verhältnis zu Gruppe 3)
B-LONG	Gruppe 1 (N = 28)	3,25 [2,38; 4,42]	0,17 p < 0,001
	Gruppe 2 (N = 13)	2,01 [1,22; 3,32]	0,11 p < 0,001

	Gruppe 3 (N = 27)	18,66 [14,58; 23,88]	-
<p>Die angegebenen Werte wurden aus einem negativen binomialen Regressionsmodell erhalten (Studienarm als Faktor).</p> <p>Der Zeitraum der Wirksamkeitsbewertung in der Studie beginnt in Studiengruppe 1 und 2 mit der ersten zur Prophylaxe verabreichten Dosis und endet mit der letzten Dosis Eftrenonacog alfa (unabhängig vom Grund der Verabreichung). In Gruppe 3 beginnt der entsprechende Zeitraum mit dem Zeitpunkt der letzten Probenahme für die PK-Bestimmung und endet mit dem Datum der letzten Studienvisite.</p> <p>Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.</p>			

Die in Tabelle 4-155 angegebenen Werte wurden aus einem negativen binomialen Regressionsmodell erhalten, für Patienten, die vorher auf Prophylaxe waren, wurden ABRs von 2,21 bzw. 0,72 beobachtet (Gruppe 1 und Gruppe 2) und für Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung 3,01, 1,66 und 17,69 (Gruppen 1, 2 und 3).

Durch die Umstellung von Bedarfsbehandlung auf Langzeitprophylaxe konnte die ABR konsistent stark reduziert werden, unabhängig von der betrachteten Behandlungsgruppe und dem eingesetzten Therapieregime. Abbildung 15 zeigt eine zusätzlich durchgeführte Analyse der ABR (negatives binomiales Regressionsmodell) getrennt nach den Patienten, die in Studiengruppe 1 eine wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe und die in Studiengruppe 2 eine individualisierte Prophylaxe (Intervall) bekamen. In beiden Subgruppen zeigt sich durch die Behandlung mit Eftrenonacog alfa eine mittlere Reduktion der ABR.



Gezeigt sind die annualisierten Blutungsraten der letzten 3 Monate in der Studie B-LONG stratifiziert nach vorherigem Therapieregime. Die Punkte geben dabei den Mittelwert aus dem negativen binomialen Modell an, die „Whiskers“ zeigen die 95%-Konfidenzintervalle.

Abbildung 15: ABR nach Behandlungsregime (aus [59])

ABR nach Krankheitscharakteristika

Ergebnis: Unabhängig von der ABR vor der Studie oder der Anzahl der vorhandenen Zielgelenke der Patienten wurden für Patienten, die in der Studie eine Prophylaxe erhalten haben (Studienarme 1 und 2) niedrige Blutungsraten beobachtet. Die Blutungsraten der Patienten unter Prophylaxe waren durchgehend deutlich niedriger als für Patienten, die bei Bedarf therapiert wurden. Die höchsten annualisierten Blutungsraten wurden für die Patienten beobachtet, die vor der Studie hohe Blutungsraten hatten und in der Studie nur bei Bedarf behandelt wurden.

Tabelle 4-156: ABR – Subgruppenanalyse nach Krankheitscharakteristika (Krankheitsschwere)

Studie	Anzahl an Blutungen in den vorangegangenen 12 Monaten	ABR; Median (Min; Max)
Gruppe 1		
B-LONG	0, N = 7	0,00 (0,0; 5,6)
	1 – 11, N = 23	2,30 (0,0; 9,5)

	12 – 23, N = 15	3,09 (0,0; 12,8)
	24 – 35, N = 6	3,04 (0,0; 9,2)
	≥ 36, N = 7	2,05 (0,0; 4,4)
Gruppe 2		
B-LONG	0, N = 2	0,00 (0,0; 0,0)
	1 – 11, N = 9	0,72 (0,0; 7,6)
	12 – 23, N = 4	1,46 (0,0; 3,1)
	24 – 35, N = 5	2,19 (0,0; 8,9)
	≥ 36, N = 2	2,76 (1,1; 4,4)
Gruppe 3		
B-LONG	0, N = 0	-
	1 – 11, N = 10	9,35 (2,2; 27,5)
	12 – 23, N = 8	16,55 (10,8; 33,9)
	24 – 35, N = 4	18,55 (13,2; 23,1)
	≥ 36, N = 5	29,43 (20,4; 41,6)
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in den Behandlungsgruppen 1 und 2 beginnt mit der ersten prophylaktischen Dosis an Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund für die Gabe der letzten Dosis). Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in Gruppe 3 beginnt zum Zeitpunkt der letzten Probenahme der PK-Phase und endet am Tag der letzten Studienvsiste. Die Zeiträume der PK-Analyse und während chirurgischen Eingriffen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgenommen.</p> <p>Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.</p>		

Unter den Studienteilnehmern in der Wirksamkeitsbewertungsperiode gab es insgesamt 57 mit Zielgelenke zum Screening-Zeitpunkt (57 % von Gruppe 1, 31 % von Gruppe 2, 52 % von Gruppe 3) und 57 ohne Zielgelenk zum gleichen Erhebungszeitpunkt (43 % von Gruppe 1, 69 % von Gruppe 2 und 48 % von Gruppe 3). Die mediane ABR für Probanden ohne Zielgelenk waren 2,20, 0,36 und 14,40 in den drei verschiedenen Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-157: ABR – Subgruppenanalyse nach Krankheitscharakteristika (Zielgelenke)

Studie	Anzahl an Zielgelenken zum Zeitpunkt des Screenings	ABR; Median (Min; Max)
Gruppe 1		
B-LONG	0, N = 26	2,20 (0,0; 7,5)
	≤ 2, N = 22	2,05 (0,0; 9,5)
	> 2, N = 13	3,97 (0,0; 12,8)
Gruppe 2		
B-LONG	0, N = 18	0,36 (0,0; 8,4)
	≤ 2, N = 3	5,71 (0,0; 8,9)
	> 2, N = 5	2,92 (0,0; 8,6)

Gruppe 3		
B-LONG	0, N = 13	14,40 (4,2; 27,5)
	≤ 2, N = 7	20,37 (2,2; 41,6)
	> 2, N = 7	23,08 (13,2; 29,4)
<p>Ein Zielgelenk ist definiert als ein größeres Gelenk (z. B. Hüfte, Ellenbogen, Handgelenk, Schulter, Knie, Sprunggelenk), in das wiederholt Einblutungen auftreten (Häufigkeit: 3 oder mehr Blutungsepisoden in das gleiche Gelenk in einem zusammenhängenden 3-Monatszeitraum).</p> <p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in den Behandlungsgruppen 1 und 2 beginnt mit der ersten prophylaktischen Dosis an Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund für die Gabe der letzten Dosis). Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in Gruppe 3 beginnt zum Zeitpunkt der letzten Probenahme der PK-Phase und endet am Tag der letzten Studienvsiste. Die Zeiträume der PK-Analyse und während chirurgischen Eingriffen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgenommen.</p> <p>Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.</p>		

Die Ergebnisse zeigen im Median höhere Blutungsraten mit zunehmender Anzahl an Zielgelenken, ausgeprägter ist jedoch der Unterschied zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe. Unabhängig von dem Prophylaxeregime (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe oder individualisierte Prophylaxe (Intervall)) profitierten alle Patienten mit oder ohne Zielgelenke deutlich von der vorbeugenden Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

ABR nach Alter

Ergebnis: Unabhängig vom Alter der Patienten wurde für Patienten, die in der Studie eine Prophylaxe erhalten haben (Studienarme 1 und 2) niedrigere Blutungsraten beobachtet als für Patienten, die bei Bedarf therapiert wurden.

Tabelle 4-158: ABR – Subgruppenanalyse nach Alter

Studie	Altersgruppe	ABR; Median (Min; Max)
Gruppe 1		
B-LONG	12 – 17 Jahre, N = 6	2,57 (0,0; 4,2)
	18 – 64 Jahre, N = 53	2,96 (0,0; 12,8)
	≥ 65 Jahre, N = 2	0,58 (0,0; 1,2)
Gruppe 2		
B-LONG	12 – 17 Jahre, N = 3	3,12 (2,6; 7,6)
	18 – 64 Jahre, N = 23	0,72 (0,0; 8,9)
	≥ 65 Jahre, N = 0	-
Gruppe 3		
B-LONG	12 – 17 Jahre, N = 2	27,15 (20,4; 33,9)
	18 – 64 Jahre, N = 25	16,27 (2,2; 41,6)

	≥ 65 Jahre, N = 0	-
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in den Behandlungsgruppen 1 und 2 beginnt mit der ersten prophylaktischen Dosis an Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund für die Gabe der letzten Dosis). Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in Gruppe 3 beginnt zum Zeitpunkt der letzten Probenahme der PK-Phase und endet am Tag der letzten Studiervisite. Die Zeiträume der PK-Analyse und während chirurgischen Eingriffen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgenommen.		
Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.		

Unerwünschte Ereignisse nach Alter

Tabelle 4-159: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach Alter

Studie	Altersgruppe	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Patienten mit mindestens einem Ereignis)
B-LONG	12 – 17 Jahre, N = 11	8 (72,2 %)
	18 – 64 Jahre, N = 106	78 (73,6 %)
	≥ 65 Jahre, N = 2	2 (100,0 %)

Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen, die in den einzelnen Altersgruppen beobachtet worden sind, lassen nicht auf unterschiedliche Ereignisraten schließen.

Unerwünschte Ereignisse nach Body Mass Index (BMI)

Tabelle 4-160: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach BMI

Studie	BMI	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Patienten mit mindestens einem Ereignis)
B-LONG	< 30 kg/m ² , N = 104	75 (72,1 %)
	≥ 30 kg/m ² , N = 14	12 (85,7 %)

72,1 % der Patienten mit einem BMI von < 30 kg/m² hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis, in der Gruppe der Patienten mit einem BMI von ≥ 30 kg/m² waren es 85,7 %. Ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einem höheren Körpergewicht lässt sich aus dieser Beobachtung nicht ableiten.

Unerwünschte Ereignisse nach Ethnischer Gruppe

Tabelle 4-161: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach Ethnischer Gruppe

Studie	Ethnische Gruppe	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Patienten mit mindestens einem Ereignis)
B-LONG	hellhäutig, N = 70	57 (81,4 %)
	dunkelhäutig, N = 10	5 (50,0 %)
	asiatischer Abstammung, N = 28	20 (71,4 %)
	andere, N = 11	6 (54,5 %)

In Bezug auf die Ethnische Gruppe gibt es mit 50,0 % (dunkelhäutige Patienten) als niedrigstem Anteil und 81,4 % (hellhäutig) als höchstem Anteil eine relativ weite Spanne der prozentualen Anteile an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Die niedrigen Werte (50,0 % bzw. 54,5 %) wurden in den ethnischen Gruppen („dunkelhäutig“ bzw. „andere“) beobachtet, die mit 5 und 6 Patienten nur einen sehr kleinen Anteil der Patienten stellen. Ein erniedrigtes Risiko für diese Patientengruppen lässt sich aus den Beobachtungen nicht ableiten.

Unerwünschte Ereignisse nach HIV/HCV-Status

Tabelle 4-162: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach HIV/HCV-Status

Studie	HIV/HCV-Status	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Patienten mit mindestens einem Ereignis)
B-LONG	HIV oder HCV oder beides zum Zeitpunkt des Screenings, N = 67	50 (74,6 %)
	Weder HIV noch HCV zum Zeitpunkt des Screenings, N = 52	38 (73,1 %)

Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen, die in den Patienten mit oder ohne detektierbaren HIV/HCV-Titer beobachtet worden sind, lassen nicht auf unterschiedliche Ereignisraten schließen.

Unerwünschte Ereignisse nach Region

Tabelle 4-163: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse nach Region

Studie	Region	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Patienten mit mindestens einem Ereignis)
B-LONG	Europa, N = 35	23 (65,7 %)
	Nordamerika, N = 36	28 (77,8 %)
	Andere, N = 48	37 (77,1 %)

Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen, die in den Patienten der verschiedenen Regionen (Europa, Nordamerika, „andere“) beobachtet worden sind, lassen nicht auf unterschiedliche Ereignisraten schließen.

4.3.2.3.3.16.2 Kids B-LONG

Wie im Methodenteil (s. Abschnitt 4.2.5.5) aufgeführt, ist die ABR in der Studie Kids B-LONG zusätzlich differenziert nach den Subgruppen

- Blutungshistorie,
- vorheriger Behandlung und
- Anzahl an Zielgelenken

ausgewertet worden. Alle diese Analysen/Darstellungen demonstrieren die gute Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa (s. Tabellen Tabelle 4-164 und Tabelle 4-165), eine bessere oder schlechtere Wirksamkeit für eine Subgruppe kann aus den Beobachtungen nicht abgeleitet werden.

ABR nach Blutungshistorie

Tabelle 4-164: Annualisierte Blutungsrate – Subgruppenanalyse nach Blutungshistorie

Studie	Blutungshistorie (Blutungsepisoden in den vorangegangenen 12 Monaten)	ABR Median (IQR)
Alterskohorte < 6 Jahre		
Kids B-LONG	0 (N = 4)	0,00 (0,00 – 0,00)
	1 – 5 (N = 8)	1,65 (0,53 – 4,17)
	6 – 10 (N = 2)	2,67 (1,85 – 3,48)
	> 10 (N = 1)	2,18 (2,18 – 2,18)
Alterskohorte 6 – < 12 Jahre		
Kids B-LONG	0 (N = 5)	2,13 (1,09 – 2,13)
	1 – 5 (N = 7)	1,06 (0,00 – 9,58)
	6 – 10 (N = 2)	2,16 (2,09 – 2,24)
	> 10 (N = 1)	4,41 (4,41 – 4,41)

ABR nach vorheriger Behandlung

Die Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung (Prophylaxe/Bedarfsbehandlung) konnte nicht durchgeführt werden, da alle eingeschlossenen Patienten vor Eintritt in die Studie eine Prophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten erhalten hatten. Die Ergebnisse entsprechen damit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

ABR nach Anzahl an Zielgelenken

Tabelle 4-165: Annualisierte Blutungsrate – Subgruppenanalyse nach Anzahl an Zielgelenken

Studie	Anzahl an Zielgelenken	ABR Median (IQR)
Alterskohorte < 6 Jahre		
Kids B-LONG	0 (N = 15)	1,09 (0,00 – 2,90)
	≤ Median ^a (N = 0)	-
	> Median ^a (N = 0)	-
Alterskohorte 6 – < 12 Jahre		
Kids B-	0 (N = 14)	2,11 (0,00 – 4,17)

LONG	≤ Median ^a (N = 1)	3,13 (3,13 – 3,13)
	> Median ^a (N = 0)	-

^aMedian = 1

Pharmakokinetik

Tabelle 4-166: Übersicht PK-Parameter in verschiedenen Altersgruppen (aus [104])

PK-Parameter ^a	Altersgruppe		
	2 – 5 Jahre (N = 5)	6 – 11 Jahre (N = 13)	12 – 17 Jahre (N = 11) ^b
Inkrementelle Recovery [I.E./dl per I.E./kg]	0,5980 (15,7 %)	0,7422 (29,2 %)	0,8929 (36,4 %)
AUC/Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg]	23,18 (15,9 %)	29,38 (26,6 %)	30,23 (22,2 %)
Halbwertszeit [h]	66,40 (32,1 %)	72,23 (23,1 %)	83,59 (19,1 %)
MRT [h]	80,52 (22,3 %)	84,06 (18,6 %)	95,13 (19,4 %)
CL [ml/h/kg]	4,406 (16,8 %)	3,613 (25,1 %)	3,483 (25,6 %)
V _{ss} [ml/kg]	349,0 (19,2 %)	303,0 (28,5 %)	326,0 (24,9 %)

^aAngegeben als arithmetische Mittel und Variationskoeffizient (in Klammern)

^bDaten aus der B-LONG-Studie

4.3.2.3.3.16.3 Posthoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Bei allen unter 4.3.2.3.3.16.1 und 4.3.2.3.3.16.2 dargestellten Analysen handelt es sich zwar um *a priori* festgelegte Analysen, jedoch nicht um Subgruppenanalysen, die zur formalen Testung einer definierten statistischen Hypothese durchgeführt worden sind. Es handelt sich um explorative Analysen, die einen Eindruck darüber geben sollen, ob für spezifische Patientenpopulationen abweichende Effekte beobachtet werden, die eine weitere Untersuchung erfordern würden. Entsprechende Beobachtungen wurden nicht gemacht, die Behandlungseffekte und Sicherheitsaspekte bestehen konsistent über alle betrachteten Gruppen.

Ergänzende Posthoc-Analysen der Ergebnisse der Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND bestätigten ebenfalls das Gesamtergebnis der Studien [105-107]: Eftrenonacog alfa ist konsistent wirksam, sicher und gut verträglich.

4.3.2.3.4 Versorgung der Patienten mit schwerer Hämophilie B

Im deutschen Hämophilieregister (DHR) werden die substitutionsbedürftigen Hämophilie B-Patienten erfasst (s. auch Modul 3.2.3 bis 3.2.5). „Substitutionsbedürftig“ sind sowohl Patienten mit schwerer (und mittelschwerer) Hämophilie B, für die eine dauerhafte Prophylaxe medizinisch angezeigt ist, als auch Patienten, die akute Blutungsepisoden erfahren. Die öffentlich zugänglichen Angaben des DHR differenzieren nicht nach den unterschiedlichen Behandlungsansätzen [108]. Es finden sich jedoch Angaben über den Faktor-IX-Verbrauch differenziert nach Patientengruppen (Kinder mit/ohne Hemmkörper, Erwachsene mit/ohne Hemmkörper), die einen Hinweis auf die aktuelle Versorgungssituation geben können.

Tabelle 4-167: Verbrauch nach Patientengruppe (DHR) [108]

Patienten- gruppe	Angabe	2010	2011	2012	2013	2014
Kinder ohne Hemmkörper	Anzahl Patienten	97	105	111	99	91
	Faktor-IX-Verbrauch	11.449.000 I.E.	13.371.450 I.E.	13.528.500 I.E.	12.765.465 I.E.	11.572.500 I.E.
	Faktor-IX- Verbrauch/Patient	118.031 I.E.	127.347 I.E.	121.878 I.E.	128.944 I.E.	127.170 I.E.
Erwachsene ohne Hemmkörper	Anzahl Patienten	222	220	245	239	199
	Faktor-IX-Verbrauch	34.101.500 I.E.	34.020.300 I.E.	33.411.800 I.E.	35.370.700 I.E.	32.367.558 I.E.
	Faktor-IX- Verbrauch/Patient	153.610 I.E.	154.638 I.E.	136.375 I.E.	147.995 I.E.	162.651 I.E.

Die Angaben in Tabelle 4-167 beschränken sich auf Patienten ohne Hemmkörper. Patienten mit Hemmkörpern sprechen entweder nicht mehr auf eine Behandlung an oder sie benötigen für die Behandlung größere Mengen an Gerinnungsfaktor⁷⁰, daher ist der Verbrauch dieser Patienten nicht geeignet, um Aussagen über eine ausreichende Versorgung der Hämophilie B-Patienten abzuleiten.

Zusammenfassung der Aussage in Tabelle 4-167: Von 2010 bis 2014 verbrauchten Kinder mit Hämophilie B im Schnitt 118.000 – 129.000 Einheiten pro Patient und Jahr. Im gleichen Zeitraum verbrauchten erwachsene Patienten im Schnitt 136.000 – 163.000 I.E pro Patient und Jahr.

Legt man die Dosierungsangaben aller Fachinformationen zu Faktor-IX-Präparaten zugrunde und berechnet den Jahresdurchschnittsverbrauch für eine dauerhafte Prophylaxe [109] so ergibt sich der folgende jährliche Verbrauch:

- Kinder (0 – 17 Jahre): 27.300 – 488.000 I.E.

⁷⁰ Den größten Verbrauch haben Patienten, bei denen versucht wird die Hemmkörper mit einer Immuntoleranzinduktion (ITI) durch Gabe großer Mengen an Gerinnungsfaktor zu behandeln.

- Erwachsene (≥ 18 Jahre): 163.800 – 640.000 I.E.

Insgesamt zeigt sich, dass der Verbrauch pädiatrischer Patienten mit Hämophilie B in dem Bereich liegt, der auch für eine dauerhafte Prophylaxe empfohlen wird. Für erwachsene Patienten gibt sich ein anderes Bild: Selbst der höchste pro Jahr tatsächlich beobachtete Verbrauch von 162.651 I.E. liegt unterhalb dem Minimalverbrauch, der sich aus Fachinformations-konformer Dosierung ergibt. Die logische Schlussfolgerung aus dieser Beobachtung ist, dass nicht alle Patienten mit schwerer Hämophilie B eine Prophylaxe bekommen. Nach internen Schätzungen wäre für einen erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie B bei prophylaktischer Behandlung mit einem Jahresverbrauch von 200.000 bis 300.000 I.E. zu rechnen.

Die beobachtete Unterversorgung betrifft maßgeblich erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B. Diese Beobachtung wird gestützt durch eine aktuelle Umfrage der deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG), in der 76,9 % der teilnehmenden erwachsenen Patienten⁷¹ an schwerer Hämophilie leiden, aber nur 56,1 % mit Langzeitprophylaxe versorgt sind (diese Untersuchung wird im folgenden Abschnitt 4.3.2.3.5 im Detail dargestellt).

Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit den Beobachtungen der B-LONG-Studie, in die Jugendliche und Erwachsene mit schwerer Hämophilie B eingeschlossen worden sind. Vor Beginn der Studie (Zeitraum 12 Monate vor Einschluss in die Studie) waren in den Therapiearmen 1 und 2 ca. 50 % der Patienten mit einem Prophylaxe-Therapie regime behandelt worden (s. Beschreibung der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Die übrigen 50 % erhielten trotz der Schwere ihrer Erkrankung nur eine Behandlung nach Bedarf. Im Verlauf der Studie B-LONG hat sich gezeigt, dass gerade letztere Patienten von der Behandlung besonders profitiert haben (starke Abnahme der annualisierten Blutungsraten 4.3.2.3.3.1.2 korreliert mit einer klinische relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 4.3.2.3.3.9).

Für die Unterversorgung kann es unterschiedliche Gründe geben:

- Unterversorgung durch zu wenig Verschreibung von Prophylaxe⁷²
- Abweichung vom verschriebenen Therapieschema durch zum Beispiel
 - Belastung durch häufige Injektionen
 - Mangelnde Akzeptanz der Erkrankung
 - Fehlendes Bewusstsein des Nutzens bei Abwesenheit akuter Blutungen

⁷¹ Nicht differenziert nach Hämophilie A und Hämophilie B

⁷² Die wissenschaftliche Erkenntnis, dass nicht nur Kinder, sondern auch Erwachsene mit schwerer Hämophilie B von einer Prophylaxe-Behandlung stark profitieren, hat sich in den letzten 10 Jahren mit mehr und mehr Studiendaten belegen lassen. Die Empfehlungen in den Leitlinien sind teilweise nicht auf dem aktuellen Stand (s. auch Abschnitt 4.4.2.4.2.2), was zu einer medizinischen Unterversorgung führen kann.

- Eingeschränktes Verständnis für die Erkrankung und das Therapieregime
- Probleme der Integration des Therapieregimes in das tägliche Leben

4.3.2.3.5 DHG-Umfrage zu Produkten mit verlängerter Halbwertszeit

Im vorangegangenen Abschnitt 4.3.2.3.4 wird dargelegt, dass ein therapeutischer Bedarf an besserer Versorgung erwachsener Patienten mit schwerer Hämophilie B besteht. Auf Basis dieses Bedarfs wurde Eftrenonacog alfa entwickelt: Die Fusion mit dem IgG₁-Fc-Fragment war eine aus anderen Anwendungsgebieten bewährte Methode der Halbwertszeitverlängerung, die weitere Vorteile wie z. B. gute immunogene Eigenschaften und keine bekannten toxischen Effekte mit sich bringt.

Die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Studienergebnisse zeigen, dass Eftrenonacog alfa auch in der klinischen Realität (bei Patienten mit schwerer Hämophilie B) im Vergleich zu BeneFIX[®] ein verbessertes pharmakokinetisches Profil aufweist. Auf Basis dieser speziellen Eigenschaften wurde die B-LONG-Studie so konzipiert, dass die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit längeren Dosierungsintervallen als dies mit konventionellen Produkten üblich ist⁷³ gezeigt werden konnte. Gleichzeitig wurde der signifikante Vorteil der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung nachgewiesen. Auch bei der Bedarfsbehandlung zeigte sich, dass es sich bei Eftrenonacog alfa um ein gut wirksames Faktor-IX-Molekül handelt.

ALPROLIX[®] ist bereits in USA, Kanada, Australien und Japan zugelassen, insofern gibt es bereits Erfahrungen, die bestätigen, dass der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa, der sich aus den Studienergebnissen ableitet, auch bei den Patienten ankommt. Um die Übertragbarkeit dieser Erfahrungen auf den deutschen Versorgungskontext zu zeigen, wird im Folgenden eine Analyse der Deutschen Hämophilie Gesellschaft (DHG) dargestellt [110].

4.3.2.3.5.1 Ziel der Untersuchung

Die Untersuchung diene dem Ziel, herauszufinden, ob aus der Patientensicht ein realer therapeutischer Bedarf an Gerinnungsfaktoren mit verlängerter Halbwertszeit besteht und ob dieser Bedarf so groß ist, dass eine Bereitschaft zum Wechsel von aktuellen Therapien besteht.

4.3.2.3.5.2 Methodik

Die Studie wurde in 2 Phasen durchgeführt:

- Erste Phase: Befragung in 5 Fokusgruppen (in Hamburg, Köln, München und Dresden), um wichtige Aspekte, Bedarfe und Bedenken zu identifizieren.

⁷³ Unter konventionellen Produkten werden hier Produkte verstanden, die gegenüber dem natürlichen Faktor IX keine wesentliche Verlängerung der Halbwertszeit und der resultierenden Wirkdauer zeigen konnten. Diese konventionellen Präparate werden gemäß Fachinformationen alle 3 – 4 Tage also im Schnitt 2x pro Woche appliziert [10, 11, 79, 81-86]. In den Studien B-LONG und Kids B-LONG wurde die Therapie im Vergleich dazu mit Dosierungsintervallen von 1x pro Woche bis alle 10 Tage begonnen (abhängig von der Dosierung).

- Zweite Phase: Systematische Befragung (per Post) von Mitgliedern der DHG mit Hämophilie A oder Hämophilie B

Der Fragebogen der zweiten Phase der Studie wurde im Januar 2015 an 1.499 Personen versendet. Der Rücklauf erfolgte im Zeitraum Januar – März 2015.

Die vorliegende Ergebnispräsentation beschränkt sich auf Ergebnisse der zweiten Phase. Die Rücklaufquote betrug 46,5 % (697 Fragebögen), d. h. fast die Hälfte der angeschriebenen Hämophilie-Patienten war bereit, sich an der Analyse zu beteiligen und die DHG über ihre Therapie zu informieren.

4.3.2.3.5.3 Wesentliche Ergebnisse

Hämophilie-Patienten und Eltern von betroffenen Kindern sind bisher wenig über die halbwertszeitverlängerten Präparate informiert, gewünscht werden vor allem weitere Informationen über Dosierung und Sicherheit.

Patienten wünschen sich einen Wechsel des Produktes, wenn

- der Nutzen signifikant besser ist als der des aktuell verwendeten Produktes
- die Halbwertszeit länger ist als die des aktuell verwendeten Produktes

4.3.2.3.5.4 Details zu ausgewählten Ergebnissen

74 % der Teilnehmer waren selbst betroffene Patienten (511), 20,3 % waren Mütter, 3,3 % Väter, 1,7 % beide Elternteile und 0,1 % eine Pflegemutter.

Die vorliegende Darstellung wird auf erwachsene Patienten beschränkt, da hier die größte Unterversorgung identifiziert wurde (s. Abschnitt 4.3.2.3.4). Insgesamt handelte es sich bei 518 der eingeschlossenen Patienten um Erwachsene. 73 % der erwachsenen Patienten waren in einem Alter von 20 und < 60.

Tabelle 4-168: Ausgewählte klinische Daten

Klinische Daten		N	%
Hämophilie-Typ	A	432	83,9 %
	B	83	16,1 %
Schweregrad	Mild	47	9,1 %
	Moderat	70	13,6 %
	Schwer	397	76,9 %
	Unbekannt	2	0,4 %

Die prozentuale Verteilung der verschiedenen Hämophilie-Typen (A und B) entspricht näherungsweise dem Wert, der aus den Daten des DHR ableitbar ist (s. Modul 3.2.4). Der Großteil der teilnehmenden Patienten leidet an Hämophilie mit schwerer Ausprägung.

Möglicherweise haben diese Patienten eine höhere Motivation für die Teilnahme, da sie die Patienten sind, die von einer Verbesserung der Therapieoptionen am deutlichsten profitieren.

Tabelle 4-169: Verwendetes Therapieregime

Klinische Daten		N	%
Therapieregime (N = 517)	Bedarfsbehandlung	148	28,6 %
	Prophylaxe	290	56,1 %
	Wechsel zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe	75	14,5 %
	ITI ⁷⁴	4	0,8 %
Injektions- häufigkeit (N = 354)	Alle 10 Tage	1	0,3 %
	Einmal die Woche	22	6,2 %
	Zweimal die Woche	105	29,7 %
	Dreimal die Woche	158	44,6 %
	> Dreimal die Woche	51	14,4 %
	Jeden dritten Tag	10	2,8 %
	Jeden zweiten Tag	7	2,0 %

Nur 6,5 % der Patienten, die eine Prophylaxe erhielten (entweder dauerhaft oder im Wechsel mit Bedarfsbehandlung), verwendeten ein Therapieregime, das mit Injektionen von 1x pro Woche oder seltener auskam. Mit Eftrenonacog alfa lässt sich eine wirksame Prophylaxe mit Dosierungsintervallen von alle 7 bis alle 14 Tage erreichen (s. Studienergebnis-Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3).

Es zeigte sich, dass obwohl der überwiegende Anteil der Patienten mit dem aktuell verwendeten Produkt entweder zufrieden oder halbwegs zufrieden war, dennoch 64,1 % der Patienten den Wunsch geäußert haben, auf ein länger wirkendes Präparat zu wechseln, sobald ein solches verfügbar ist (s. Abbildung 16).

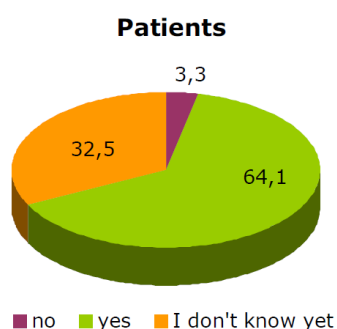


Abbildung 16: Anteil der Patienten mit Wunsch auf ein Produkt mit längerer Halbwertszeit zu wechseln (aus [110])

⁷⁴ ITI = Immuntoleranz-Induktion

Gründe für die Unzufriedenheit mit dem verwendeten Produkt waren (in absteigender Reihenfolge der Nennung) die kurze Halbwertszeit (d. h. häufige Injektionen), Schwierigkeiten in der Handhabung der Faktorkonzentrate, Lagerung des Faktorkonzentrats im Kühlschrank, Unzufriedenheit mit der Wirksamkeit, Probleme mit der Lagerung, Administrationsform, Angst vor plasmatischen Produkten, Volumen des Konzentrats, Hemmkörperisiko und hoher Preis.

Die häufigsten Gründe (Nennung von mindestens 100 Patienten) für den Wunsch eines Wechsels waren (in absteigender Häufigkeit der Nennung):

- Längere Halbwertszeit des neuen Produkts
- Mehr Sicherheit bei Kurzreisen
- Gleiche Sicherheit des neuen Produkts
- Vorteile des neuen Produkts bei chirurgischen Eingriffen
- Längere Stabilität bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks
- Bessere Wirksamkeit des neuen Produkts
- Vorteile des neuen Produkts bei sportlichen Aktivitäten
- Einfachere Applikation des neuen Produkts

Die häufigsten Gründe (Nennung von mindestens 25 Patienten), nicht das Produkt wechseln zu wollen, waren (in absteigender Häufigkeit der Nennung):

- Angst vor Hemmkörperbildung bei Verwendung eines neuen Produktes
- Angst vor unsicherem Sicherheitsprofil eines neuen Produkts
- Keine Nebenwirkungen bei dem aktuell verwendeten Produkt
- Zufriedenheit mit dem derzeit verwendeten Produkt
- Keine transparenten Informationen zu neuen Produkten
- Aktuell verwendetes Produkt ist direkt verfügbar

4.3.2.3.5.5 Zusammenfassung der DHG-Untersuchung

Die Umfrage der DHG zeigt ebenfalls, dass viele erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie nicht adäquat mit Prophylaxe versorgt sind. Die aktuell verwendeten Therapieregimes erfordern mehrmals die Woche eine Injektion.

Obwohl viele Hämophilie-Patienten mit ihrer Therapie zufrieden sind, würde ein Großteil der Patienten auf ein Präparat mit längerer Halbwertszeit wechseln. Gründe, die von den Patienten gegen einen Wechsel stehen, betreffen im Großen und Ganzen lediglich die Neuheit von Präparaten, die dazu führt, dass das Sicherheitsprofil noch nicht in vollem Umfang erfasst werden konnte.

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.

4.3.2.4.1 Zusammenfassung - Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Eftrenonacog alfa

Eftrenonacog alfa hat in 3 Studien mit insgesamt 153 Patienten sowohl seine Wirksamkeit als auch seine Sicherheit und Verträglichkeit sowohl in jugendlichen und erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten gezeigt. Jugendliche und Erwachsene wurden in die Studie B-LONG eingeschlossen, Kinder in die Studie Kids B-LONG. In der Studie B-YOND (Extensionsstudie von B-LONG und Kids B-LONG) wurde die Langezeitsicherheit und -wirksamkeit von Eftrenonacog alfa gezeigt.

Eftrenonacog alfa ist gemäß Fachinformation zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B indiziert [12]. Es handelt sich um eine sogenannte Substitutionstherapie, da mit Eftrenonacog alfa der den Patienten fehlende oder mangelnde Gerinnungsfaktor IX ersetzt (substituiert) wird. Der Einsatz umfasst folgende abgrenzbare Situationen in der Therapie:

- Prophylaxe, d. h. vorbeugende Behandlung, um Blutungsepisoden zu verhindern oder deren Häufigkeit zu verringern
- Bedarfsbehandlung, d. h. Kontrolle und Behandlung von akut auftretenden Blutungsepisoden
- Perioperatives Management (Prophylaxe bei akutem Bedarf)

Alle drei Aspekte sind gemäß EMA als Endpunkte in zulassungsrelevanten Studien für Faktor-IX-Präparate zu erheben [8]. In allen drei Bereichen konnte die überzeugende Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa gezeigt werden (s. folgende Abschnitte 4.3.2.4.1.1 bis 4.3.2.4.1.3).

4.3.2.4.1.1 Ergebnisse B-LONG

Wirksamkeit

Tabelle 4-170: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten der B-LONG-Studie

Endpunkt	Bewertung	Ergebnis
Studie B-LONG		
Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsepisoden		
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“	74,6 % - 87,1 % ^a (Bezogen auf die Blutungsepisoden)
Bewertung der Wirksamkeit der Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“	82 %
Anzahl der Injektionen, die zur Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurde	Maximal 1 Injektion	90 %
	Maximal 2 Injektionen	97,3 %
Wirksamkeit der Prophylaxe		
ABR (Gruppe 1)	Median	2,95 (1,01 – 4,35)
ABR (Gruppe 2)	(IQR)	1,38 (0,00 – 3,43)
ABR (Gruppe 3)		17,69 (10,8 – 23,2)
ABR	Reduktion der Blutungsrate durch die Prophylaxe im Vergleich mit Bedarfsbehandlung	83 % bzw. 87 % ^b (Rate Ratio 0,17 [0,11; 0,24] bzw. 0,13 [0,08; 0,20], in beiden Behandlungsgruppen p < 0,001)
Prophylaxe-Therapieschema	Mediane Dosis bei wöchentlicher Applikation	45,2 I.E./kg
	Dosierungsintervall bei Gabe von 100 I.E./kg	12,53 Tage
Bewertung durch die Prüfarzte (pro Visite)	Bewertung als „exzellent“ oder „effektiv“	98,8 %
Wirksamkeit im perioperativen Management		
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“	100 %
^a Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der drei verschiedenen Behandlungsgruppen		
^b Abhängig vom betrachteten Prophylaxe-Therapieregime (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe oder individualisierte Prophylaxe (Intervall))		

Eftrenonacog alfa zeigte sich in B-LONG ausgesprochen effektiv in der Behandlung auftretender Blutungsepisoden, so konnten mehr als 90 % der Blutungsepisoden mit einer einzigen Injektion behandelt werden, 97,3 % erforderten maximal 2 Injektionen. Die Wirksamkeit wurde überwiegend als „exzellent“ oder „gut“ eingestuft.

Die mit einem negativen binomialen berechneten (adjustierten) annualisierten Blutungsraten waren 3,12, 2,40 und 18,67 in den Gruppen 1, 2 und 3. Patienten, die eine prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa erhielten hatten gegenüber den Patienten, die lediglich bei Bedarf behandelt wurden, eine statistisch signifikant um 83 % bzw. 87 % (abhängig von der Art des Prophylaxe-Therapieregimes) reduzierte jährliche Blutungsrate. Dieser überzeugende Vorteil der Prophylaxe mit den ausgesprochenen niedrigen Blutungsraten wurde mit Therapieregimes erreicht, die seltenere Injektionen benötigen als mit anderen Präparaten etablierte Therapieregime. In den Fachinformationen aller anderen Faktor-IX-Präparate wird für Erwachsene ein Dosierungsintervall von 3 – 4 Tagen empfohlen [10, 11, 79-86], basierend auf den Ergebnissen von B-LONG liegt das empfohlene Dosierungsintervall von Eftrenonacog alfa je nach verwendeter Dosis bei 7 bzw. 10 Tagen. Die Ergebnisse sind konsistent mit dem verbesserten pharmakokinetischen Profil (s. unten).

Die Bewertung der chirurgischen Prophylaxe durch die Prüfarzte ergab für alle durchgeführten größeren Operationen eine Einstufung als „exzellent“ oder „gut“ (92,9 % „exzellent“).

Basierend auf den vorhandenen Daten zur Lebensqualität der erwachsenen Patienten kann eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten durch die prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa angenommen werden.

Pharmakokinetik

Tabelle 4-171: Ergebnisse zu ausgewählten PK-Parametern der B-LONG-Studie

Parameter	Ergebnis Ratio der geometrischen Mittel Vergleich mit BeneFIX®	Kommentar
Studie B-LONG		
Eliminationshalbwertszeit [h]	4,83 ⁷⁵	Im Vergleich zu BeneFIX® ist die Eliminationshalbwertszeit signifikant verlängert und die AUC signifikant erhöht, dies korreliert mit einer niedrigeren Clearance.
AUC pro Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg]	1,99 [1,82; 2,17] p < 0,001	Das pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa entspricht dem, was aufgrund der molekularen Struktur (Fc-Fusionsprotein) erwartet wurde.
Clearance [ml/h/kg]	0,50 [0,46; 0,55] p < 0,001	Die signifikante Verlängerung der Zeit bis zu einem Plasmaspiegel der Faktor-IX-Aktivität von 3 % über Baseline zeigt die Relevanz der verbesserten Eigenschaften für die therapeutische Praxis, da ein längerer/besserer
V _{ss} [ml/kg]	1,21 [1,06; 1,38] p = 0,008	
Zeit bis zu einem Wert	2,04 [1,87; 2,21]	

⁷⁵ Das Ergebnis im Studienbericht beträgt 2,43 [1,18; 3,68] mit einem p-Wert < 0,001. Dieses Ergebnis wurde mit wurde auf Basis einer unkonventionell langen Probenahme für BeneFIX® über 96 Stunden erhalten. Standardmäßig erfolgt die Probenahme für die Halbwertszeitbestimmung von BeneFIX® über 48 Stunden. Auf dieser Basis wird für BeneFIX® eine Halbwertszeit von 17 Stunden (statt 33,8 Stunden) und eine Ratio von 4,83 erhalten.

von 3 % über Baseline [Tage]	$p < 0,001$
---------------------------------	-------------

Schutz der Patienten ableitbar ist.

Gegenüber BeneFIX[®] (Nonacog alfa) zeigt Eftrenonacog alfa ein verbessertes pharmakokinetisches Profil mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit um den Faktor 4,8. Das geometrische Mittel der Eliminationshalbwertszeit betrug 82,1 Stunden. Nach einer Gabe von 50 I.E./kg dauerte es bei Eftrenonacog alfa im Mittel 11,2 Tage bis ein Wert von 1 % über dem Baseline-Wert erreicht war, im Vergleich zu Nonacog alfa, wo ein solcher Wert bereits nach 5,1 Tagen erreicht war. Dieser Unterschied entspricht einem Faktor von 2,21. Die Empfindlichkeit der Faktor-IX-Messung ist im Bereich so niedriger Spiegel gegebenenfalls nicht gut genug, um so eine belastbare Aussage zu treffen. Daher wurde zusätzlich die Zeit bis zum Erreichen von einer Plasmakonzentration von 3 % untersucht, hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeitspanne um den Faktor 2 (s. Tabelle 4-171).

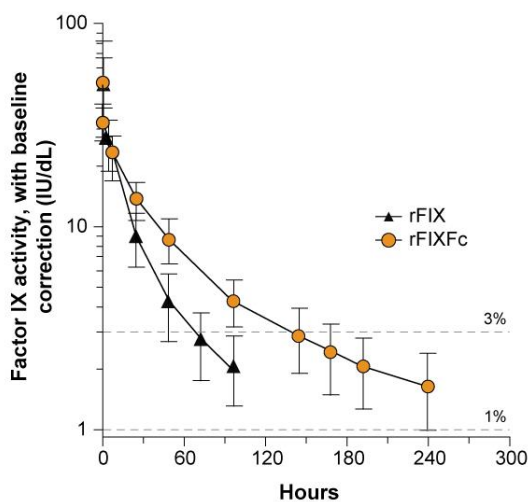


Abbildung 17: Gemessene Faktor-IX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)

Das geometrische Mittel der inkrementellen Recovery von Eftrenonacog alfa war nahe an 1 I.E./dl pro I.E./kg (0,921), so dass wahrscheinlich keine zusätzliche Dosisanpassung entsprechend der Recovery notwendig sein wird.

Das pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa war über 26 Wochen stabil.

Sicherheit

Das Ausmaß an Exposition in den Studien war adäquat, um die Hemmkörperbildung beurteilen zu können, es wurde kein Auftreten von Hemmkörpern beobachtet. Das Hemmkörperisiko bei einer berechneten bestätigten Hemmkörper-Inzidenzrate von 0 % (95%-KI: [0 %; 6,49 %]) basierend auf einem Wert für neutralisierende Antikörper $\geq 0,6$ BE/ml in 55 Probanden mit ≥ 50 EDs und einem gültigen Test auf Hemmkörper liegt niedriger

als die Referenzrate von 1 von 50 Probanden, die für klinische Studien üblicherweise angelegt wird.

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie B-LONG

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen	
B-LONG, (alle Patientengruppen), N = 123	
Unerwünschte Ereignisse	94 (76,4 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	10 (8,1 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	16 (13,0 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	1 (0,8 %)
Todesfälle	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	2 (1,6 %)

In der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die im Verlauf der Studie beobachtet worden sind. Insgesamt sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 10,9 % (13 Personen) der Patienten in den Studienarmen 1, 2 und 3 aufgetreten. Zellulitis ist das einzige schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das bei zwei Patienten aufgetreten ist, alle anderen SUEs sind nur bei jeweils einem Patienten aufgetreten. Die über den Studienverlauf hinweg beobachteten Infektionen entsprachen dem Muster, das üblicherweise für die Population zu erwarten war. Ein Einfluss der Studienmedikation auf das Immunsystem konnte nicht abgeleitet werden.

Die einzigen unerwünschten Ereignisse, die eine Beendigung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa zur Folge hatten, waren Hospitalisierungen in einem anderen Land, in das die Studienmedikation nicht importiert werden konnte.

Die Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in der Studie entsprachen dem, was üblicherweise für eine Hämophilie-B-Patientenpopulation erwartet wird. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren dabei: Nasopharyngitis, Grippe, Arthralgie, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerz und Bluthochdruck.

Es gab keine Berichte von vaskulären thrombotischen Ereignissen, Anaphylaxie oder Überempfindlichkeit.

4.3.2.4.1.2 Ergebnisse Kids B-LONG

Wirksamkeit

Tabelle 4-173: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten der Kids B-LONG-Studie

Endpunkt	Bewertung	Ergebnis
Studie Kids B-LONG		
Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsepisoden		
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“	87,5 % (84,6 % - 92,9 %) ^a
Bewertung der Wirksamkeit der Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“	89,6 %
Anzahl der Injektionen, die zur Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurde	Maximal 1 Injektion	75,0 %
	Maximal 2 Injektionen	91,7 %
Wirksamkeit der Prophylaxe		
ABR	Niedrige ABR	1,09 – 2,13 ^a (Median)
Bewertung durch die Prüfarzte (pro Visite)	Bewertung als „exzellent“ oder „effektiv“	100 %
Wirksamkeit im perioperativen Management		
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“	100 %
^a Die Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der unterschiedlichen Alterskohorten		

Eftrenonacog alfa zeigte sich auch bei den pädiatrischen Patienten in der Studie Kids B-LONG als sehr wirksam bei der Behandlung von auftretenden Blutungsepisoden. Insgesamt konnten fast alle (91,7 %) der Blutungsepisoden mit entweder 1 oder 2 Injektionen behandelt werden (75,0 % mit einer einzigen Injektion).

Die Bewertung des Behandlers der Therapie mit Eftrenonacog alfa (Langzeitprophylaxe) wurde in 100 % der Fälle als „exzellent“ oder „effektiv“ bewertet, die annualisierten Blutungsraten waren sehr niedrig.

Die Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management durch die Prüfarzte wurde in allen drei durchgeführten kleineren Eingriffen als „exzellent“ bewertet.

Über die Studie hinweg wurden keine wesentlichen Änderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet, so wie dies für eine gut eingestellte und junge Patientenpopulation erwartet wurde.

Pharmakokinetik

Tabelle 4-174: Ergebnisse zu ausgewählten PK-Parametern der Kids B-LONG-Studie

Parameter	Ergebnis		Kommentar
	Spannen der Ratios im Vergleich zur vorherigen Therapie		
Studie Kids B-LONG			
	< 6 Jahre, N = 11	6 – < 12 Jahre, N = 11	
Eliminationshalbwertszeit	2,83 – 5,96	2,88 – 7,92	Im Vergleich zur vorherigen Therapie ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die AUC erhöht, dies korreliert mit einer niedrigeren Clearance. Das pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa entspricht dem, was aufgrund der molekularen Struktur (Fc-Fusionsprotein) erwartet wurde.
AUC pro Dosis	1,77 – 3,38	1,30 – 3,39	
Clearance	0,27 – 0,57	0,30 – 0,77	

Im Vergleich zur vorherigen Therapie zeigte Eftrenonacog alfa eine höhere Halbwertszeit und eine erniedrigte Clearance. Dieses Ergebnis war über beide Alterskohorten konsistent. Die geometrischen Mittel für die Eliminationshalbwertszeit betragen 66,49 Stunden in der Gruppe der Patienten < 6 Jahre und 70,34 Stunden bei den Patienten zwischen 6 und 12. Die Variabilität der Daten der einzelnen Patienten war moderat.

Das geometrische Mittel der inkrementellen Recovery von Eftrenonacog alfa war 0,59 I.E./dl in der Alterskohorte < 6 Jahre und 0,72 I.E./dl in der Alterskohorte 6 – < 12 Jahre. Die mittleren Wiederfindungsraten von Eftrenonacog alfa und den vorher verwendeten Faktor-IX-Präparaten waren vergleichbar.

Sicherheit

Das Ausmaß der Exposition war adäquat, um die Bildung von Hemmkörpern bewerten zu können (Median von 52 EDs). In der Studie wurde keine Bildung von Hemmkörpern beobachtet.

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie Kids B-LONG

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen	
Kids B-LONG, beide Alterskohorten, N = 30	
Unerwünschte Ereignisse	26 (86,7 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	1 (3,3 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (13,3 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	0
Todesfälle	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	0

Es gab keine Todesfälle während der Studie. Insgesamt gab es 11 SUE, die bei 4 Patienten auftraten. Kein einzelnes SUE trat bei mehr als 2 Patienten auf, keines der Ereignisse wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Die SOC mit der höchsten Inzidenz auftretender Ereignisse war Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Das Muster an auftretenden Ereignissen war charakteristisch für eine Population junger Hämophilie-Patienten. Infektionen, die auf eine Pathogenübertragung hindeuten könnten, wurden nicht beobachtet.

Anaphylaxie, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Eftrenonacog alfa oder thrombotische Ereignisse wurden ebenfalls nicht beobachtet.

4.3.2.4.1.3 Ergebnisse der Studie B-YOND

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa konnte auch in der Extensionsphase aufrechterhalten werden.

Tabelle 4-176: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten der B-YOND-Studie

Endpunkt	Bewertung	Ergebnis	
Studie B-YOND			
		Patienten aus B-LONG	Patienten aus Kids B-LONG
Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsepisoden			
Bewertung der Wirksamkeit der Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“	69,3 % – 94,7 % ^a	47,1 % - 100,0 % ^b
Anzahl der Injektionen, die zur Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurde	Maximal 1 Injektion	87,3 %	80 %
	Maximal 2 Injektionen	97,2 %	95 %
Wirksamkeit der Prophylaxe			
ABR	Niedrige ABR unter Prophylaxe ^d	2,28 – 2,42 ^{a,b} (Median)	0,00 – 3,13 ^c (Median)
Wirksamkeit im perioperativen Management			
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“	100 %	
^a Spanne ergibt sich aus den unterschiedlichen Therapieregimes in B-YOND (Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, Individualisierte Prophylaxe (Intervall), Modifizierte Prophylaxe, Bedarfsbehandlung)			
^b Für Patienten aus der B-LONG-Studie, die in B-YOND individualisierte Prophylaxe (Intervall) erhielten (N = 30), wurde ein medianes Dosierungsintervall von 13,7 Tagen beobachtet.			
^c Die Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der Therapieregime in B-YOND sowie der unterschiedlichen Alterskohorten.			
^d Patienten, die in B-YOND nur bei Bedarf behandelt wurden, sind in dieser Betrachtung ausgeschlossen.			

Bei Probanden, die vormalig an der Studie B-LONG teilgenommen hatte, konnten über 96 % der Blutungsepisoden mit ≤ 2 Injektionen behandelt werden, für über 80 % war eine einzelne Injektion ausreichend. Bei pädiatrischen Patienten (vormalig Probanden der Studie Kids B-LONG), die wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe erhalten, konnten 90,9 % bzw. 100,0 % (abhängig von der Alterskohorte) der Blutungsepisoden mit ≤ 2 Injektionen behandelt werden.

Injektionen mit Eftrenonacog alfa wurden in ihrer Wirksamkeit in 100,0 % bzw. 81,3 % der ersten Injektionen bei Patienten aus der Studie LONG, die in B-YOND wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe erhielten, als entweder exzellent oder gut bewertet.

Die annualisierten Blutungsraten waren bei Patienten unter Prophylaxe erwartungsgemäß niedrig.

Die Bewertung des Ansprechens auf die Behandler durch die Prüfarzte/Behandler war abgesehen von 8 Visiten für alle Patienten und alle Visiten entweder „exzellent“ oder „effektiv“, eine Einstufung als „nicht effektiv“ gab es zu keinem Zeitpunkt und für keinen Patienten.

Die Bewertung der Hämostase während chirurgischen Eingriffen wurde durch die behandelnden Ärzte in 13 von 14 Fällen als exzellent bewertet, in dem verbleibenden Fall als „gut“.

Sicherheit

Die Verträglichkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa war gut, die Ergebnisse aus B-LONG und Kids B-LONG konnte bestätigt werden. Kein Patient entwickelte einen Faktor-IX-Hemmkörper.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie B-YOND

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen	
	B-YOND (alle Patientengruppen) N = 116
Unerwünschte Ereignisse	88 (75,9 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	4 (3,4 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	23 (19,8 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	1 (0,9 %)
Todesfälle	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	0

In der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten. 39 SUEs wurden in 23 Patienten berichtet, es ließ sich kein Muster erkennen, kein einzelnes SUE trat in über 4 Patienten auf. Nur eines der SUEs wurde als „zusammenhängend mit der Studienmedikation“ eingestuft (Nierenkolik).

Es gab keine Berichte über anaphylaktische Reaktionen, schwerwiegende Überempfindlichkeiten oder thrombotische Gefäßereignisse durch die Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

Das Muster an Infektionen, das über die Studie hinweg betrachtet wurde, entsprach dem, was generell für eine entsprechende Hämophilie B-Patientenpopulation zu erwarten gewesen wäre.

Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Die Art und die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die im Verlauf der Studie beobachtet sind, entsprachen insgesamt dem, was für eine Patientenpopulation mit Hämophilie B und der vorhandenen Altersverteilung zu erwarten gewesen war. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren (in absteigender Reihenfolge): Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Sturz, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege, Arthralgie, Grippe, Nasenbluten (Epistaxis), Hämaturie, Bluthochdruck (Hypertonie), Risswunde, Übelkeit, Schmerzen des Oropharynx, allergische Rhinitis, jahreszeitbedingte Allergie, Akne, Durchfall, gastroösophageale Refluxerkrankung, Hepatitis C, Sinusitis, Zahnschmerzen und traumatisches Hämatom.

4.3.2.4.2 Vorteil der Prophylaxe (allgemein und mit Eftrenonacog alfa)

Mehr als 90 % der Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie B betreffen die Gelenke, dies ist die Ursache für die Entstehung von Zielgelenken und dauerhafte Folgeschäden (Hämophiliearthropathie). Konsequenterweise empfiehlt die WFH als Hämophilie-Management eine dauerhafte Prophylaxe als Therapie der Wahl, um die muskuloskelettale Funktion weitgehend zu erhalten [17]. Je früher die Prophylaxe gestartet wird, d. h. je mehr Gelenkschäden vermieden werden können, desto besser sind die Langzeitperspektiven der Patienten [111].

Im Rahmen der Nutzenbewertungen von Turoctocog alfa und Simoctocog alfa hat das IQWiG kritisch angemerkt, dass randomisierte kontrollierte Studien im Bereich der Hämophilie durchaus durchzuführen und damit von den Unternehmen auch zu fordern seien [112]. Dies ist jedoch abhängig von der untersuchten Fragestellung, so ist eine bessere Therapieadhärenz auf Basis besserer pharmakokinetischer Eigenschaften, daraus resultierenden patientenfreundlicheren Prophylaxe-Therapieschemata mit letztendlich der Konsequenz, dass die Patienten unter realen Bedingungen besser geschützt sind und damit Blutungen sowie Langzeitschäden vermieden werden, in einer randomisierten klinischen Studie nicht abzubilden.

Was sich in Studien zeigen lässt und in der Vergangenheit auch bereits gezeigt worden ist, ist, dass die Prophylaxe als solche bei Hämophilie-Patienten eine sehr gute Wirksamkeit hat. So

zitiert auch das IQWiG in seiner Kritik [112] explizit Studien, die den Vorteil einer Prophylaxe zeigen [23, 113]. Auch die im Rapid Report des Instituts (Details s. unten) angeführten randomisierten kontrollierten Studien sind Studien, in denen verschiedene Behandlungsregimes miteinander verglichen werden. Gleiches gilt für den Cochrane Review von Iorio et al. von 2011 [114].

Ergebnisse des Rapid Report des IQWiG

Am 28.05.2015 hat das IQWiG einen Rapid Report zum Thema „Therapie von Hämophilie-Patienten“ veröffentlicht [115]. Diesem Bericht liegt die Untersuchung verschiedener Fragestellungen zugrunde, eine Fragestellung (Fragestellung 2) war die Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B.

Tabelle 4-178: Rapid Report – Zusatznutzen der Prophylaxe

Studie	Erkrankung	Population	Ergebnis (IQWiG)
SPINART	Hämophilie A	Jugendliche und Erwachsene (12 – 50 Jahre) Schwere Hämophilie ($< 1\%$ und $< 2\%$ bei entsprechendem klinischen Bild)	<ul style="list-style-type: none"> Keine Endpunkte, wo ein größerer Schaden abgeleitet werden konnte Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in Bezug auf Gesundheitszustand und Schmerz Hinweis auf einen Zusatznutzen in Bezug auf schwere Blutungen
ESPRIT	Hämophilie A	Kinder (1 – 7 Jahre) Faktor-VIII-Restaktivität $< 1\%$	<ul style="list-style-type: none"> Insgesamt hohes Verzerrungspotential Keine Endpunkte, für die ein größerer Schaden abgeleitet werden konnte Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in Bezug auf schwere Blutungen
JOS	Hämophilie A	Kinder (< 30 Monate) Faktor-VIII-Restaktivität $< 2\%$	
Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.			
Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Kindern mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.			

Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Schluss, dass es in der Hämophilie A eindeutige Belege für den Nutzen der Prophylaxe gibt, der in mehreren randomisierten klinischen Studien gezeigt worden ist [115] (s. Tabelle 4-178). Für Hämophilie B wurde lediglich eine Studie identifiziert, die verschiedene Prophylaxe-Therapieregimes miteinander vergleicht (Valentino et al. 2014 [116]), es handelt sich jedoch um eine Cross-over-Studie, in der die Patienten über 16 Wochen lediglich nach Bedarf behandelt wurden. In der Studie wurde der Effekt der Prophylaxe deutlich gezeigt. Aktuell (2016) wurde von Kavakli et al. eine weitere Studie veröffentlicht, die den Vorteil der Prophylaxe-Therapie auch bei Hämophilie B-Patienten zeigt [117].

Basierend auf der vorhandenen Evidenz zur Prophylaxe bewertet das IQWiG das Ergebnis seiner Leitlinienbewertung wie folgt: „Lediglich ein Algorithmus empfiehlt bei erwachsenen Patienten grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit Faktorpräparaten, welche durch die Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht gestützt wird.“ [115]

Diese Ergebnisse zur Hämophilie A sind auf die Behandlung der Hämophilie B mit Eftrenonacog alfa übertragbar. Dies wird durch die Ergebnisse der B-LONG-Studie gezeigt: Unter Prophylaxe⁷⁶ haben die Patienten annualisierte Blutungsraten von 3,12 (95%-KI: [2,46; 3,95]) und 2,40 (95%-KI: [1,67; 3,47]), ohne Prophylaxe liegt die ABR bei 18,67 (95%-KI: [14,01; 24,89]). Die Rate Ratio liegt bei 0,17 (95%-KI: [0,11; 0,24]) bzw. 0,13 (95%-KI: [0,08; 0,20]), der Unterschied ist statistisch signifikant.

Durch die fehlende Randomisierung der Studie B-LONG sind die Ergebnisse der Studie potenziell hoch verzerrt. Der Unterschied ist jedoch von seinem Ausmaß so groß („erheblich“, s. Abschnitt 4.4.2.4.2.2), dass dies die Gesamtaussage nicht in Frage stellt. Darüber hinaus wird das Ergebnis der Gesamtpopulation durch das konsistente Bild verschiedener Subgruppenauswertungen gestützt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.16).

4.3.2.4.3 Fazit

Eftrenonacog alfa hat ein besseres pharmakokinetisches Profil als etablierte Faktor-IX-Präparate, das durch eine längere Halbwertszeit, niedrigere Clearance, höhere AUC, längere Zeit bis zum Erreichen von niedrigen Talspiegeln (1 – 3 %) und durch ein hohes Verteilungsvolumen charakterisiert ist. Damit erfüllt Eftrenonacog alfa mit seinen pharmakokinetischen Eigenschaften die Erwartungen, die aufgrund der Fusion mit einem Fc-Fragment an das neue Molekül gestellt worden waren.

Eftrenonacog alfa ist allen verschiedenen Behandlungssituationen (Bedarfsbehandlung, Prophylaxe, perioperatives Management) effektiv. Aufgrund der verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften wird eine wirksame Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Dosierungsintervallen von 1x pro Woche bis einmal alle 10 Tage erreicht. Das verbesserte PK-Profil schlägt sich damit auch in der klinischen Wirksamkeit nieder.

Eftrenonacog alfa ist sehr sicher. Es konnten keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert werden. Die Bildung von Hemmkörpern wurde nicht beobachtet.

Die Fusion von einem Faktor-IX-Molekül mit einem Fc-Fragment führte nicht zu einer Einschränkung der Wirksamkeit oder einem erhöhten immunogenen Potenzial.

⁷⁶ 96,6 % der Patienten in den Behandlungsgruppen 1 und 2 der Studie B-LONG waren dem verschriebenen Prophylaxe-Therapieregime adhärent, d. h. sie nahmen mindestens 80 % der verschriebenen Dosierung in der verschriebenen Dosierung und ebenfalls mindestens 80 % entsprechend dem verschriebenen Dosierungsintervall.

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 4.1.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt entsprechend den Definitionen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (s. Tabelle 4-179) [7], die daraus resultierende Aussagesicherheit der Ergebnisse ist jedoch maßgeblich von der Fragestellung abhängig (s. Tabelle 4-180).

Tabelle 4-179: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [7]

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Im Anwendungsgebiet Hämophilie B lässt sich der medizinische Nutzen von Faktor-IX-Präparaten auch mit einarmigen, nicht vergleichenden Studien belegen. Dies liegt darin begründet, dass es sich um die Substitution des körpereigenen Gerinnungsfaktors handelt, der genauso wirkt wie das native Protein. Dass eine Kontrolle der Hämostase durch eine solche Substitution bei den Patienten möglich ist, ist durch Jahrzehnte medizinischer Anwendung bestätigt. Es ist damit bekannt, wie ein optimales Ansprechen auf die Therapie aussieht, was sich in der Auswahl und der Operationalisierung relevanter Endpunkte widerspiegelt. Dementsprechend können für Endpunkte wie das Ansprechen auf die Behandlung und die Wirksamkeit im perioperativen Management aus einarmigen Studien Belege für den medizinischen Nutzen abgeleitet werden, entsprechend sind die von der EMA geforderten Zulassungsstudien für Faktor-IX-Präparate konzipiert [8].

Alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa, die im vorliegenden Dossier dargestellt sind (B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND), sind Studien, in denen Eftrenonacog alfa als einzige Intervention untersucht worden ist. Damit handelt es sich um Studien der Evidenzstufe IV.

Die Studie B-YOND ist die Extension der beiden Phase-3-Studien B-LONG und Kids B-LONG. In dieser Studie waren als Therapieregimes sowohl eine wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, individualisierte Prophylaxe (Intervall), Bedarfsbehandlung als auch eine modifizierte Prophylaxe möglich (letzteres abweichend von den Möglichkeiten in B-LONG und Kids B-LONG). Patienten, die ein Mindestalter von 12 Jahren erreicht hatten, durften im Verlauf der Studie in Absprache mit dem zuständigen Behandler das Therapieregime wechseln. Konsequenz ist, dass ein strukturierter Vergleich der Wirksamkeit der Therapieregime nicht mehr möglich ist. Sehr wohl sind jedoch Aussagen zur Wirksamkeit bei akut auftretenden Ereignissen und zur Langzeitsicherheit ableitbar, die unterstützend herangezogen werden können.

In der Studie B-LONG werden zwei prophylaktische Therapieregime mit einer Bedarfsbehandlung verglichen, d. h. zur Vermeidung von Blutungsepisoden wurden die Patienten in den Behandlungsgruppen 1 und 2 einer Dauertherapie unterzogen, die Patienten im Behandlungsgruppe 3 jedoch nicht. Eine wirkliche Placebo-kontrollierte Studie ist im Anwendungsgebiet A nicht durchführbar, da es sich um eine sehr schwerwiegende Erkrankung handelt, die unbehandelt Behinderung und Tod zur Folge hat, den Patienten kann daher aus ethischen Gründen eine Behandlung nicht vorenthalten werden (s. Abschnitt 4.5.2). Die Beschränkung auf eine Bedarfsbehandlung in einem Studienarm ermöglicht jedoch eine kontrollierte Bewertung der Vermeidung von Blutungsepisoden durch die prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa. Die Studienteilnehmer sind nicht randomisiert den Behandlungsgruppen zugeteilt worden und die Studie war nicht verblindet. Damit handelt es sich für die Fragestellung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Prophylaxe um eine prospektiv durchgeführte Studie, die zwar potenziell hoch verzerrt ist, aber dennoch der Evidenzstufe IIb zuzuordnen ist. Für diese Fragestellung lassen sich aus den Ergebnissen der B-LONG-Studie „Hinweise“ für den Zusatznutzen der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung ableiten.

Tabelle 4-180: Evidenzstufen der vorgelegten Unterlagen

Studie bzw. Evidenz	Fragestellung	Evidenzstufe	Aussagesicherheit
B-LONG	Medizinischer Nutzen, Behandlung akuter Blutungsepisoden, perioperatives Management	IV	Beleg
B-LONG	Medizinischer Nutzen, Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung	IIb	Hinweis
B-LONG (Pharmakokinetik)	Zusatznutzen gegenüber BeneFIX® (Studienkomparator)	IV	Anhaltspunkt
Kids B-LONG	Medizinischer Nutzen, Behandlung akuter Blutungsepisoden, perioperatives Management	IV	Beleg
Kids B-LONG	Medizinischer Nutzen, Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung	IV	Anhaltspunkt
Kids B-LONG (Pharmakokinetik)	Zusatznutzen gegenüber BeneFIX® (Studienkomparator, Posthoc-Analyse)	IV	Anhaltspunkt (unterstützend)

B-YOND	Medizinischer Nutzen	IV	Anhaltspunkt
--------	----------------------	----	--------------

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.

Bei Eftrenonacog alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Damit gilt nach § 35a SGB V der „medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt“ [5].

Der medizinische Zusatznutzen („significant benefit“) besteht in einem wertvollen Beitrag zu einer besseren Patientenversorgung. Eine bessere Patientenversorgung ist dringend notwendig: Patienten mit schwerer Hämophilie B können derzeit nur durch eine effektive Prophylaxe wirksam vor Blutungen und deren gravierenden Konsequenzen geschützt werden. Eine unzureichende Versorgung (s. Abschnitt 4.3.2.3.4) kann sich zum einen aus einer ungenügenden Umsetzung der Therapie (z. B. durch mangelnde Therapieadhärenz) und zum anderen aus einer unzureichenden Wirksamkeit der Therapie ergeben. In beiden Bereichen

birgt die Behandlung mit Eftrenonacog alfa Vorteile gegenüber konventionellen Faktor-IX-Präparaten⁷⁷:

- Längere Dosierungsintervalle erleichtern die praktische Umsetzung der Therapieregimes (geringere Anzahl belastender intravenöser Applikationen)
- Das Risiko, dass sehr niedrige Faktor-IX-Talspiegel unterschritten werden, wird erheblich reduziert und erlaubt folglich eine bessere Protektion der Patienten (auch bei Abweichungen vom Therapieregime – ein höheres Maß an Flexibilität wird erreicht)

4.4.2.1 Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Auf Basis der vorliegenden Evidenz ist der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B **nicht quantifizierbar**.

Für den Beleg eines **medizinisch relevanten Zusatznutzens** gegenüber einer zu benennenden zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Eftrenonacog alfa keine Nachweise vorgelegt werden (Orphan Drug). Die Anforderungen beschränken sich auf eine Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Der **medizinische Nutzen** von Eftrenonacog alfa ist gut belegt, gleiches gilt für den Zusatznutzen der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung.

Das therapeutische Ziel, das mit der Entwicklung von Eftrenonacog alfa verfolgt wurde, war, mehr Patienten einer effektiven Prophylaxe zugänglich zu machen, welches durch die verlängerte Halbwertszeit und den daraus resultierenden erweiterten Applikationsintervallen ermöglicht wird. Eine optimierte Prophylaxe und/oder eine breitere Anwendung von Prophylaxe birgt das Potenzial verringerter oder verhinderter Blutungsereignisse, welches die schwerwiegendste Leitsymptomatik der Hämophilie B darstellt. Die Verhinderung von Blutungen führt in der Folge zu einer Verminderung der mit den Blutungsereignissen einhergehenden Folgeerscheinungen (v. a. einer Hämophiliearthropathie, s. Modul 3.2), zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Abnahme von Folgekomplikationen. Dieser Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa lässt sich zwar nicht durch Ergebnisse der Evidenzstufe I belegen (s. Abschnitte 4.4.1 und 4.5.2), jedoch ist der beschriebene langfristig erwartete Effekt eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ und damit nach AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen [7].

Die finale Einstufung als „nicht quantifizierbar“ begründet sich dadurch, dass keine direkt vergleichende Evidenz mit einem aktiven Komparator vorliegt und keine geeigneten Studien zur Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche identifiziert werden konnten (s. Abschnitt 4.3.1). Die vorhandene Evidenz wurde zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse in

⁷⁷ Unter „konventionellen“ Präparaten werden an dieser Stelle Faktor-IX-Präparate verstanden, die gegenüber dem nativen Faktor IX keine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit aufweisen.

Abschnitt 4.3.2.3 ausführlich dargestellt. Auf diese Ergebnisse wird auch in der folgenden Diskussion des Ausmaßes des Zusatznutzens referenziert.

4.4.2.2 Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Patienten mit schwerer Hämophilie wird eine prophylaktische Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorpräparaten empfohlen⁷⁸ [14, 17, 118, 119]. Es ist europäischer Konsens, dass es sich bei der Prophylaxe mit Gerinnungsfaktorpräparaten nach dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens um die optimale Therapie zur Prävention von Blutungsereignissen handelt [118].

Bei einer Auswertung der vorliegenden Evidenz zur Therapie der Hämophilie A und B, sowie einem Abgleich mit Empfehlungen der Leitlinien kommt auch das IQWiG zu dem Schluss, dass eine Empfehlung einer alleinigen Bedarfsbehandlung nicht mehr zeitgemäß ist, da der medizinische Vorteil der Prophylaxe klar nachgewiesen ist [23, 115, 116]. Dieser Vorteil hat sich in einer weiteren, neueren Studie mit Nonacog alfa bestätigt [117] und wird mit dem Studienprogramm von Eftrenonacog alfa nun auch konkret für die prophylaktische Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gezeigt (s. Abschnitt 4.3.2 und 4.4.2.4.2.2).

Auch die beste Prophylaxe kann nur dann vor Blutungen schützen, wenn sie tatsächlich verordnet und so wie verordnet zum Einsatz kommt [120]. Die Versorgungsrealität in Deutschland sieht jedoch anders aus: Eine aktuelle Umfrage der DHG [110] hat nachgewiesen, dass ein erheblicher Teil der erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie keine prophylaktische Therapie bekommt (s. ausführliche Darstellung der Studie unter 4.3.2.3.5), obwohl es sich gerade hier um die Patientenpopulation handelt, die erwiesenermaßen von dieser Therapie profitiert.

Medizinische und persönliche Gründe, die einer guten Therapieadhärenz entgegenstehen, sind (nach [121]):

- Belastung durch die häufigen Injektionen (psychisch und physisch)
- Mangelnde Akzeptanz der Erkrankung (häufige Injektionen rücken die Erkrankung in den Vordergrund)
- Mangelndes Bewusstsein über die Konsequenzen (Patienten mit relativ wenig Blutungsepisoden in der näheren Vergangenheit fürchten die Symptome der Erkrankung weniger stark und neigen daher auch zu weniger Therapietreue)
- Eingeschränktes Verständnis der eigenen Erkrankung und des Therapieregimes

⁷⁸ In den deutschen Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer gilt die generelle Empfehlung bei Patienten mit schwerer Hämophilie nur für Kinder, bei Erwachsenen kann eine solche Prophylaxe zur individuellen Verhinderung von Blutungsereignissen jedoch auch angewendet werden [14].

- Inkompatibilität mit Arbeitszeiten und sonstigen Aktivitäten
- Mangelnde Fähigkeiten in der Anwendung der Prophylaxe (Setzen der Injektion, Folgen des Therapieschemas)

Fazit: In der täglichen Praxis ist es für die Patienten sowohl aus praktischen Gründen als auch aus psychologischen Gründen schwierig, die Prophylaxe mit hochfrequenter Injektion optimal umzusetzen.

4.4.2.3 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Eftrenonacog alfa

Durch das verbesserte pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa (u. a. Verlängerung der Halbwertszeit) werden im Vergleich zu bereits etablierten Faktor-IX-Präparaten auch verbesserte therapeutische Eigenschaften erreicht: Mit längeren Dosierungsintervallen, d. h. selteneren Injektionen, bietet Eftrenonacog alfa einen mindestens äquivalenten Schutz.

Aufgrund der längeren Zeit bis zum Erreichen von sehr niedrigen Talspiegeln (unter 1 – 3 % über Baseline) sind die Patienten durch Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa unter Umständen besser geschützt. Damit kann die Prophylaxe einen höheren Wirksamkeitsgrad erreichen als dies bei ihrer bisherigen Behandlung mit konventionellen Faktorprodukten der Fall war. Die längere Zeit bis niedrige Talspiegel (unter 1 – 3 % über Baseline) erreicht werden, ermöglicht eine flexiblere Handhabung der Prophylaxe und eine bessere Integration derselben in das tägliche Leben der Patienten. Patienten, die bisher aufgrund der häufigen Injektionen entweder nur bei Bedarf behandelt wurden oder nicht therapieadhärent sind, erhalten durch Eftrenonacog alfa daher nun möglicherweise den Zugang zu einer effektiveren Prophylaxe.

Eine längere Halbwertszeit wird von den Hämophilie-Patienten in Deutschland selbst als der Hauptgrund für einen Wunsch eines Präparatewechsels angegeben [110]. Dem entgegenstehen würde ausschließlich Unsicherheiten in Bezug auf das Sicherheitsprofil, weil Eftrenonacog alfa ein neuer Wirkstoff ist. Die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien zeigen aber, dass es sich bei Eftrenonacog alfa um einen gut verträglichen Wirkstoff handelt (s. Abschnitt 4.4.2.4.2.3). Daher wird nicht erwartet, dass die Bedenken langfristig bestehen.

4.4.2.4 Studienergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa

Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa in einem direkten Vergleich mit einem aktiven Komparator belegen, liegen nicht vor. Die Verbesserung des pharmakokinetischen Profils, das die klinischen Effekte abbildet, wurde jedoch in einem direkten Vergleich gegen Nonacog alfa (BeneFIX[®]) gezeigt. Der Nachweis des medizinischen Nutzens basiert zudem auf Studien, in denen die Prophylaxe-Therapieregimes den besonderen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa angepasst worden sind⁷⁹. So leitet sich aus dem Nutzen-Risiko-Profil von Eftrenonacog alfa, das die angepassten Therapieregimes beinhaltet, auch ein

⁷⁹ Das Studiendesign der Studien B-LONG und Kids B-LONG sah Dosierungsintervalle von entweder 7 Tagen oder länger (initial 10 Tage mit möglicher Anpassung) vor. Konventionelle Faktor-IX-Präparate werden alle 3 – 4 Tage appliziert.

Zusatznutzen gegenüber anderen Faktor-IX-Präparaten ab. Das positive Nutzen-Risiko-Profil wurde in den Zulassungsstudien gezeigt und durch die Zulassung von der EMA bestätigt.

Damit sind wesentliche Aspekte, die zur Bewertung herangezogen werden:

- Das pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa (BeneFIX[®]), s. Abschnitt 4.4.2.4.1
- Die nachgewiesene klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa, s. Abschnitt 4.4.2.4.2
- Der Nutzen der Faktor-IX-Präparate allgemein, s. Abschnitt 4.4.2.5

4.4.2.4.1 Darstellung des pharmakokinetischen Profils

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa stellen eine wesentliche Grundlage für den Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa dar. Es sind die wichtigsten Surrogatparameter für die Wirksamkeit eines Faktor-IX-Präparates [8]. Die Pharmakokinetik bildet darüber hinaus die Grundlage für die individuelle Therapie der Patienten und gibt einen Eindruck über die grundsätzlichen Eigenschaften des Moleküls. Dementsprechend sind Pharmakokinetik-Parameter als Endpunkte im vorliegenden Dossier beschrieben (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.13) für eine ausführliche Darstellung, ausgewählte Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4-181 dargestellt).

Tabelle 4-181: Ergebnisse zu ausgewählten PK-Parametern

Parameter	Ergebnis Ratio der geometrischen Mittel Vergleich mit BeneFIX [®]	Kommentar
Studie B-LONG		
Eliminations- halbwertszeit [h]	4,83 ⁸⁰	Das pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa entspricht dem, was aufgrund der molekularen Struktur (Fc-Fusionsprotein) erwartet wurde.
AUC pro Dosis [I.E.*h/dl per I.E./kg]	1,99 [1,82; 2,17] p < 0,001	Im Vergleich zu BeneFIX [®] ist die Eliminationshalbwertszeit signifikant verlängert und die AUC signifikant erhöht. Diese Beobachtung korreliert mit einer niedrigeren Clearance.
Clearance [ml/h/kg]	0,50 [0,46; 0,55] p < 0,001	
V _{ss} [ml/kg]	1,21 [1,06; 1,38] p = 0,008	Die signifikante Verlängerung der Zeit bis zu einem Plasmaspiegel der Faktor-IX-Aktivität von 3 % über Baseline zeigt die Relevanz der verbesserten Eigenschaften für die
Zeit bis zu einem Wert	2,04 [1,87; 2,21]	

⁸⁰ Das im Studienbericht berichtete Ergebnis beträgt 2,43 [1,18; 3,68] mit einem p-Wert < 0,001. Dieses Ergebnis wurde mit wurde auf Basis einer unkonventionell langen Probenahme für BeneFIX[®] über 96 Stunden erhalten. Standardmäßig erfolgt die Probenahme für die Halbwertszeitbestimmung von BeneFIX[®] über 48 Stunden. Auf dieser Basis wird für BeneFIX[®] eine Halbwertszeit von 17 Stunden (statt 33,8 Stunden) und eine Ratio von 4,83 erhalten.

von 3 % über Baseline [Tage]	$p < 0,001$
---------------------------------	-------------

therapeutische Praxis, da ein längerer/besserer Schutz der Patienten ableitbar ist.
--

Eftrenonacog alfa ist ein vollständig rekombinantes Molekül und als Fusionsprotein mit dem Fc-Fragment des humanen IgG₁ das erste seiner Klasse. Eftrenonacog alfa wurde als Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein speziell dafür entwickelt, den Hämophilie B-Patienten ein Präparat mit verlängerter Halbwertszeit zur Verfügung zu stellen. Die Fc-Domäne des humanen IgG₁ bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor und nutzt dadurch einen natürlichen Mechanismus⁸¹, um den lysosomalen Abbau zu verzögern und eine längere Plasmahalbwertszeit als die des endogenen Faktors IX zu erreichen. Die Fusion mit dem Fc-Fragment von IgG₁ ist ein bereits bewährtes Konzept in der Halbwertszeitverlängerung von Wirkstoffen, es liegen Erfahrungen aus anderen Anwendungsgebieten (z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis) vor. Toxische Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt. Fc-Fusionsproteine werden vom Körper vollständig abgebaut, eine Akkumulation im Körper ist ausgesprochen unwahrscheinlich. Darüber hinaus sind Fc-Fusionsproteine frei von humanem Plasma oder Albumin.

Die PK-Ergebnisse der Probanden bestätigen das theoretische Konzept der Halbwertszeitverlängerung durch die Fusion mit dem Fc-Fragment in der klinischen Praxis: Im Vergleich zu Nonacog alfa (BeneFIX[®]) zeigt sich eine Verlängerung der Halbwertszeit und die Zeit bis sehr niedrige Plasmaspiegel (1 – 3 % über Baseline) unterschritten werden. Dies ist in der folgenden Abbildung 13 visualisiert.

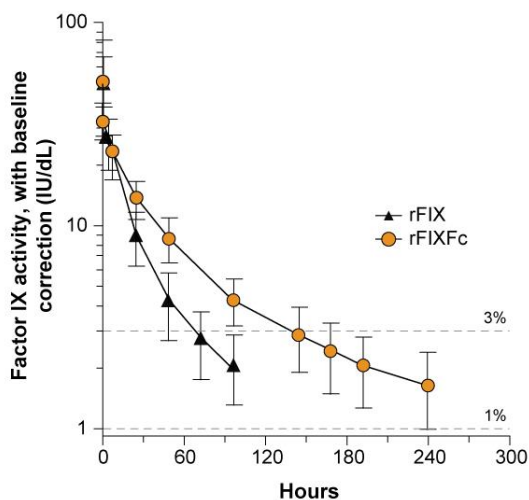


Abbildung 18: Gemessene Faktor-IX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)

⁸¹ Physiologisch dient der Mechanismus dazu, die Immunglobuline vor einem raschen Abbau zu schützen. Über den Fc-Rezeptor, der lebenslang von verschiedenen Zelltypen exprimiert wird, werden die Immunglobuline durch Endocytose in die Zelle aufgenommen und wieder herausgeschleust ohne durch Lysosomen abgebaut zu werden. Dieser natürliche Mechanismus schützt auch das zu bewertende Arzneimittel – Eftrenonacog alfa – vor einem schnellen Abbau: Auch Eftrenonacog alfa wird über diesen Mechanismus nach der Endocytose wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt und die Halbwertszeit und damit auch die Wirksamkeitsdauer verlängert.

Ein medizinischer Zusatznutzen lässt sich allein auf Basis eines Vergleichs der PK-Profile von Eftrenonacog alfa und Nonacog alfa (BeneFIX®) nicht quantifizieren, da es sich bei den einzelnen Parametern (z. B. der Eliminationshalbwertszeit, der AUC, der Clearance und der Zeit bis zu einem Wert von 3 % (bzw. 1 %) über Baseline) um Surrogatparameter handelt, deren direkte Korrelation mit patientenrelevanten Endpunkten nicht formal validiert ist und die Ergebnisse daher als potenziell hoch verzerrt zu betrachten sind (s. Abschnitt 4.5.4). Zusätzlich zu dem Schutz vor einem schnellen Abbau (Verlängerung der Halbwertszeit) wird für Eftrenonacog alfa ein hohes Verteilungsvolumen beobachtet, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass es sich um ein monomeres Fc-Fusionsprotein mit guter Transportfähigkeit handelt. Dadurch wird die extravasale Verfügbarkeit von Eftrenonacog alfa erhöht, dies wiederum erhöht das Potenzial des Wirkstoffes, direkt in der Synovia der Gelenke seine protektive Wirkung zu entfalten.

Als neuer Wirkstoff musste für Eftrenonacog alfa belegt werden, dass trotz der Fusion mit einem Fc-Fragment, die Faktor-IX-Wirksamkeit dem entspricht, was für eine Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird und dass keine neuen Sicherheitsbedenken auftreten (s. auch Informationen zum klinischen Studienprogramm unter 4.5.2). Auch dies wurde in den klinischen Zulassungsstudien gezeigt, deren Ergebnisse im folgenden Abschnitt 4.4.2.4.2 zusammengefasst sind.

4.4.2.4.2 Nutzen-Risiko-Profil (klinische Endpunkte)

4.4.2.4.2.1 Behandlung akuter Ereignisse (bei Bedarf)

Tabelle 4-182: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten

Parameter	Ergebnis (%)	Kommentar
Studie B-LONG		
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode als „exzellent“ oder „gut“	74,6 % - 87,1 % ^a (Bezogen auf die Blutungsepisoden)	Das Ansprechen auf die akute Behandlung war unabhängig vom Therapieregime zufriedenstellend in einem Bereich, der für eine Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird.
Blutungsepisoden, die mit 1 Injektion ausreichend behandelt waren	90,0 %	
Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen ausreichend behandelt waren	97,3 %	
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe	100 %	
Studie Kids B-LONG		
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode als „exzellent“ oder „gut“	84,6 % - 92,9 % ^b (Bezogen auf die Blutungsepisoden)	Das Ansprechen auf die akute Behandlung war unabhängig vom Alter der Patienten zufriedenstellend in einem Bereich, der für eine Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird.
Blutungsepisoden, die mit 1 Injektion ausreichend behandelt waren	75,0 %	

Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen ausreichend behandelt waren	91,7 %	
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe	100 %	
Studie B-YOND		
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode	41,7 % - 100,0 % ^c (Bezogen auf die Injektionen)	Das Ansprechen auf die akute Behandlung war nachhaltig auch über längere Zeit und unabhängig vom Alter der Patienten zufriedenstellend in einem Bereich, der für eine Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird.
Blutungsepisoden, die mit 1 Injektion ausreichend behandelt waren	80,0 % - 87,3 % ^c	
Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen ausreichend behandelt waren	95 % - 97,2 %	
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe	100 %	
^a Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der drei verschiedenen Behandlungsgruppen		
^b Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der zwei verschiedenen Alterskohorten		
^c Die Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der verschiedenen Alters- und Behandlungsgruppen		

Die Zulassungsstudien zu Eftrenonacog alfa wurden entsprechend den Vorgaben der EMA durchgeführt, die in der Leitlinie „Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ [8] detailliert beschrieben sind. Mit den Studien (B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND) konnte die Wirksamkeit der Substitutionstherapie mit Eftrenonacog alfa gezeigt werden. Die Zulassungsentscheidung beruht auf der Einschätzung, dass die Wirksamkeit mit der Wirksamkeit konventioneller Faktor-IX-Präparate vergleichbar ist: Über 90 % der Blutungsepisoden, die in den Studien aufgetreten sind, konnten mit 1 – 2 Injektionen Eftrenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. In der Studie B-LONG konnten 90,4 % der Blutungen mit einer einzigen Injektion behandelt werden, 97,3 % mit einer oder zwei Injektionen.

Sowohl die Behandlung akut auftretender Blutungsepisoden als auch die chirurgische Prophylaxe wurde von Patienten und Behandlern als ausgesprochen effektiv beurteilt (s. Tabelle 4-182).

Das Studienprogramm zu Eftrenonacog alfa hat mit B-LONG und Kids B-LONG Patienten verschiedener Altersgruppen untersucht. Mit der Extensionsstudie B-YOND wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit in allen Altersgruppen auch über einen längeren Zeitraum bestehen bleibt.

Die Einschätzung der Zulassungsbehörde beinhaltet implizit einen Vergleich mit anderen Präparaten, da bekannt ist, in welchem Bereich Ansprechraten für eine Therapie von Blutungsepisoden mit Faktor-IX-Präparaten zu erwarten sind, und dieses Wissen auch in die Bewertung eingeflossen ist. Die Ergebnisse für Eftrenonacog alfa entsprechen diesen Erwartungen.

4.4.2.4.2.2 Wirksamkeit der Prophylaxe

Unabhängig von der Altersgruppe und dem eingesetzten Therapieregime waren die annualisierten Blutungsraten bei allen Patienten unter Prophylaxe niedrig (s. folgende Tabelle 4-183). Vor allem spontane Gelenkblutungen sind selten, was die Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung sehr gut abbildet (s. Abschnitte 4.3.2.3.3.1.3 und 4.3.2.3.3.1.4). Dieser Effekt setzte sich auch unter Langzeitbeobachtung in der Studie B-YOND fort.

Ein formaler statistischer Vergleich der Prophylaxe-Therapieregime mit Bedarfsbehandlung in der Studie B-LONG zeigt die signifikante Überlegenheit.

Tabelle 4-183: Ergebnisse zu wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten (Prophylaxe)

Patienten-gruppe	ABR unter Behandlung [Median (IQR)]	Vergleich Prophylaxe versus Bedarfs-behandlung	Kommentar
Studie B-LONG			
Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (mittlerer wöchentlicher Verbrauch in den letzten 3 Monaten der Studie: 43,10 ± 15,40 I.E/kg)	2,95 (1,01 – 4,35)	Rate Ratio: 0,17 [0,11; 0,24] p < 0,001 Entspricht einer Reduktion der ABR um 83 %	Beide Prophylaxe-Therapie-regimes, die wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe und die individualisierte Prophylaxe (Intervall), zeigten einen signifikanten Vorteil gegenüber der reinen Bedarfsbehandlung.
Individualisierte Prophylaxe (Intervall) (medianes Dosierungsintervall in den letzten 3 Monaten der Studie: 14,00 Tage [11,29; 14,00] I.E/kg)	1,38 (0,00 – 3,43)	Rate Ratio: 0,13 [0,08; 0,20] p < 0,001 Entspricht einer Reduktion der ABR um 87 %	
Bedarfsbehandlung	17,69 (10,8 – 23,2)	-	
Studie Kids B-LONG			
< 6 Jahre	1,09 (0,00 – 2,90)	-	Unabhängig von der Altersgruppe war bei allen pädiatrischen Patienten die Blutungsrate unter prophylaktischer Behandlung sehr niedrig.
6 – < 12 Jahre	2,13 (0,00 – 4,17)	-	
Studie B-YOND			
Patienten aus B-LONG (medianes Dosierungsintervall der Patienten mit individualisierter Prophylaxe (Intervall)): 13,7 Tage (IQR: 10,1; 14,0))	2,28 – 2,42 ^a	-	Unabhängig von der Altersgruppe und dem Therapieregime waren die Blutungsraten auch in der Extension gleichbleibend niedrig.

Patienten aus Kids B-LONG	0,00 – 3,13 ^a	-
IQR = Interquartilsabstand (= inter-quartile range); ABR = annualisierte Blutungsrate		
^a Die Spanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der verschiedenen Alters- und Behandlungsgruppen		

Bei dem Vergleich der Prophylaxe mit der Bedarfsbehandlung handelt es sich nicht um den Vergleich zweier verschiedener aktiver Komparatoren. In Bezug auf einen Vergleich mit einem aktiven Komparator lässt sich ausschließlich aus diesen Daten nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung prinzipiell kein Zusatznutzen quantifizieren.

Unabhängig von einem Vergleich zweier Interventionen liefern die Daten Informationen über den medizinischen Nutzen/Zusatznutzen der unterschiedlichen Therapieregimes (Prophylaxe versus Bedarfsbehandlung): Legt man zu einer besseren Einschätzung des Ausmaßes des beobachteten Effekts exemplarisch die Kriterien des IQWiG zur Ableitung eines Zusatznutzens (auf Basis der relativen Risiken) zugrunde und überträgt die angegebenen Schwellenwerte auf die ermittelte Rate Ratio (0,17 bzw. 0,13), so ergibt sich für die Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung ein erheblicher Zusatznutzen (s. folgende Tabelle 4-184).

Bei Blutungsereignissen handelt es sich um schwerwiegende (bzw. schwere) klinische Symptome, die ebenfalls schwerwiegende Folgekomplikationen haben können (v. a. Hämophiliearthropathie, s. Modul 3.2). Die Anzahl an eingetretenen Ereignissen ist bei den Patienten mit Bedarfsbehandlung für eine valide Abschätzung ausreichend hoch⁸², die obere Grenze des Konfidenzintervalls liegt für beide Prophylaxe-Regimes unter 0,25 und damit deutlich unter den geforderten 0,75 (s. Tabelle 4-184).

Tabelle 4-184: Kriterien des IQWiG zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens [9]

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt-mortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	Erheblich	0,85	0,75 und Risiko $\geq 5\%$ ^b	nicht besetzt
	Beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	Gering	1,00	1,00	0,90
a: Voraussetzung ist wie für alle patientenberichtete Endpunkte die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums.				

⁸² Zur Orientierung: In Gruppe 3 der B-LONG-Studie (Bedarfsbehandlung) erfuhren 25,9 % der Patienten mehr als 5 Blutungen pro Jahr.

b: Risiko muss für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.

Verschiedene zusätzliche Auswertungen nach unterschiedlicher Krankheitsschwere (ABR vor der Studie), dem vorangegangenen Therapieregime, der Anzahl an „Zielgelenken“ und dem Alter bestätigen konsistent den Vorteil der Langzeitprophylaxe mit Eftrenonacog alfa (s. Abschnitte 4.3.2.3.3.1.2 und 4.3.2.3.3.16).

4.4.2.4.2.3 Sicherheitsprofil

Eftrenonacog alfa ist ein sicherer und verträglicher Wirkstoff. Das Muster an unerwünschten Ereignissen entsprach dem, was man für eine entsprechende Hämophilie B-Population erwarten konnte. Weder aus den Daten der Studie B-LONG noch aus den Daten der Studie Kids B-LONG konnten Ereignisse identifiziert werden, die auf einen höheren Schaden von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu anderen, bisher verfügbaren Interventionen, schließen lassen.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen			
	B-LONG (alle Patienten- gruppen) N = 123	Kids B-LONG (beide Alters- kohorten) N = 30	B-YOND (alle Patienten- gruppen) N = 116
Unerwünschte Ereignisse	94 (76,4 %)	26 (86,7 %)	88 (75,9 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	10 (8,1 %)	1 (3,3 %)	4 (3,4 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	16 (13,0 %)	4 (13,3 %)	23 (19,8 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	1 (0,8 %)	0	1 (0,9 %)
Todesfälle	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	2 (1,6 %)	0	0

Die gute Sicherheit und Verträglichkeit wurde für die verschiedenen Altersgruppen gezeigt und in der Studie B-YOND auch bei längerer Beobachtung der Patienten bestätigt.

In keiner der drei Studien ist die Bildung von Hemmkörpern gegen den Gerinnungsfaktor IX berichtet worden. Die Bildung von Hemmkörpern ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die im schlimmsten Fall zum vollständigen Wirkverlust der Präparate führen kann und ein spezifisches Problem darstellt, das bei der Behandlung mit Gerinnungsfaktoren auftreten kann. Die Tatsache, dass keine Hemmkörper nachgewiesen werden konnten, ist ein Hinweis auf eine niedrige Immunogenität von Eftrenonacog alfa, d. h. die Fusion von Nonacog alfa mit dem Fc-IgG₁-Fragment hat das immunogene Potenzial nicht erhöht. Im Gegenteil könnte durch die geringere Exposition des Moleküls gegenüber dem Immunsystem das immunogene Potenzial sogar erniedrigt sein. Eftrenonacog alfa wird darüber hinaus in einer humanen

Zelllinie hergestellt und ist somit frei von nicht-humanen Glykanstrukturen. Diese Strukturen kommen in rekombinanten Gerinnungsfaktor-Präparaten vor, die in Tierzelllinien produziert werden. Nicht-humane Glykanstrukturen werden mit vermehrter Immunogenität in Verbindung gebracht.

Anaphylaktische oder andere schwere allergische Reaktionen wurden ebenfalls nicht beobachtet, obwohl mit insgesamt 153 Patienten ein für die Hämophilie B sehr großes Patientenkollektiv untersucht wurde, das weit über das hinaus geht, was durch die Zulassungsbehörden gefordert wird.

Limitationen: Durch das begrenzte Patientenkollektiv, das untersucht wurde, und ohne einen direkten Vergleich mit anderen Präparaten werden abschließende Ergebnisse erst nach mehreren Jahren praktischer Anwendung erhalten werden. In den Studien, die gemäß EMA-Guidelines [8] zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegen, wurden darüber hinaus ausnahmslos bereits vorbehandelte Patienten untersucht, Unterschiede zu vormals unbehandelten Patienten können nicht ausgeschlossen werden.

Ein weiteres, in der Vergangenheit mit der Gerinnungsfaktor-Substitutionstherapie assoziiertes Risiko, ist die Übertragung von Pathogenen bei der Injektion. Eftrenonacog alfa ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor, humanes Plasma kommt bei der Herstellung nicht zum Einsatz. Wie bei allen anderen modernen Gerinnungsfaktorpräparaten sind auch bei Eftrenonacog alfa adäquate Reinigungsschritte im Herstellungsverfahren implementiert. Dennoch wurde im Rahmen der klinischen Studien beurteilt, ob Infektionskrankheiten beobachtet werden konnten, bei denen ein Zusammenhang mit der Substitutionstherapie bestehen könnte; entsprechende Ereignisse wurden nicht beobachtet. Im Vergleich zu den nicht adäquat aufgereinigten Gerinnungsfaktorpräparaten, die früher⁸³ zum Einsatz kamen, hat Eftrenonacog alfa daher einen Zusatznutzen.

4.4.2.4.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auswertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen aus der Studie B-LONG für den Fragebogen Haem-A-QoL vor⁸⁴. In dieser Auswertung zeigte sich bei den Patienten unter prophylaktischer Behandlung im Verlauf der Studie im Mittel eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ungefähr die Hälfte der Patienten in den beiden betrachteten Studienarmen 1 und 2 hatten auch vor der Studie eine prophylaktische Behandlung, die andere Hälfte der Studienteilnehmer wurde vorab nur bei Bedarf behandelt. Bei letzterer Patientengruppe war die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besonders ausgeprägt und klinisch relevant (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.8). So unterstützt das Ergebnis das Resultat der Wirksamkeitsbewertung, die im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung einen erheblichen Zusatznutzen für die prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa gezeigt hat.

⁸³ Mit „früher“ ist näherungsweise der Zeitraum vor 1985 gemeint.

⁸⁴ Für die Patienten zwischen 13 und 17 Jahren wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Haemo-QoL erhoben. Es lagen jedoch so wenig Daten vor (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.9), dass aus den Daten keine belastbaren Aussagen abgeleitet werden können.

Aus der Studie Kids B-LONG liegen Daten, die mit dem CHO-KLAT erhoben worden sind, und Daten, die mit dem EQ-5D-Y erhoben worden sind, zur Bewertung vor. Eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte im Verlauf der Studie mit keinem der beiden Messinstrumente beobachtet werden. Dies entspricht den generellen Erwartungen: Zum einen handelt es sich um pädiatrische Patienten, die in ihrer Gesundheit noch nicht so stark durch ihre Erkrankung beeinträchtigt sind, zum anderen wurden alle eingeschlossenen Patienten sowohl in der Studie als auch vor Eintritt in die Studie prophylaktisch mit Faktor IX behandelt. Langfristig werden die positiven Effekte von Eftrenonacog alfa gerade für diese Patienten erwartet, da diesen Patienten schon in einem frühen Stadium der Erkrankung die verbesserte Prophylaxe-Therapie zur Verfügung steht und schwerwiegende Langzeitschäden möglicherweise vollständig verhindert werden können.

4.4.2.5 Nutzen der Gerinnungsfaktorpräparate allgemein (dramatischer Effekt)

Die Behandlung von akuten Blutungsepisoden und die Wirksamkeit im perioperativen Management lassen sich in einem Vergleich gegenüber Placebo nicht darstellen, da dies ethisch nicht vertretbar ist (s. auch Abschnitt 4.5.2). Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorpräparaten hat bei Patienten mit Hämophilie B einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber dem Verzicht auf eine Behandlung. Ein „dramatischer Effekt“ ist vom IQWiG wie folgt beschrieben: „Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nutzenbeleg sein können.“ [9]

Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist gut dokumentiert, dass die Lebenserwartung von unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie im Median unter 20 Jahren liegt (s. Modul 3.2). Heute, durch die Möglichkeit der Substitutionstherapie, erreichen die Patienten nahezu ein normales Lebensalter.

Der frühe Tod der Patienten vor Einführung der Gerinnungsfaktorpräparate ist darin begründet, dass ohne die Möglichkeit der Substitution Patienten mit schwerer Hämophilie B, die einen schweren Unfall oder eine lebensbedrohliche spontane Blutung erleiden, unkontrolliert bluten und als Folge versterben. Ebenso sind größere chirurgische Eingriffe ohne Substitutionstherapie nicht möglich, bzw. sie würden dann häufig tödlich verlaufen. Die Wirksamkeit von Gerinnungsfaktoren (wie auch Eftrenonacog alfa) in der anlassbezogenen Behandlung im Rahmen von chirurgischen Interventionen ist so gut, dass der intraoperative Blutverlust in der Regel dem entspricht, was für Nicht-Hämophilie-Patienten erwartet worden wäre (s. auch Ergebnisse aus B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND in Abschnitt 4.3.2.3.3.7).

Der beschriebene dramatische Effekt wird durch alle Faktor-IX-Gerinnungsfaktorpräparate erreicht. Durch jahrzehntelange Erfahrung in der Therapie mit entsprechenden Präparaten ist bekannt, wie sich ein gutes Ansprechen auf die Therapie in der Klinik zeigt, was – wie bereits

ausgeführt – entsprechend in der Auswahl und der Operationalisierung der klinischen Endpunkte umgesetzt ist. Eftrenonacog alfa entspricht den Anforderungen, es handelt sich um ein gut wirksames Faktor-IX-Präparat.

Der erhebliche Zusatznutzen der Substitutionstherapie macht deutlich, wie wichtig es ist, dass den Patienten mit schwerer Hämophilie B jederzeit ausreichend Gerinnungsfaktor-IX-Präparate zur Verfügung stehen und Versorgungsengpässe vermieden werden. Daher ist eine Unabhängigkeit von Spenderplasma nicht nur in Bezug auf die Pathogensicherheit, sondern auch in Bezug auf die Versorgungssicherheit wichtig. Ein Zusatznutzen im Sinne der frühen Nutzenbewertung lässt sich für Eftrenonacog alfa aus diesen Überlegungen jedoch nicht ableiten, da es sich bei der Versorgungssicherheit nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne der frühen Nutzenbewertung handelt.

4.4.2.6 Zusammenführung der einzelnen Aspekte

Eftrenonacog alfa hat einen überzeugenden medizinischen Nutzen basierend auf der guten Wirksamkeit, die mit anderen bereits zugelassenen Faktor-IX-Präparaten vergleichbar ist. Die gute Wirksamkeit zeigt sich sowohl in der Behandlung akuter Blutungsepisoden als auch der Langzeitprophylaxe und im perioperativen Management.

Es handelt sich um ein sehr sicheres Präparat, das allen modernen Anforderungen an Gerinnungsfaktorpräparate gerecht wird, dies betrifft sowohl das in klinischen Studien beobachtete Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als auch die im Herstellungsprozess implementierten Aufreinigungsschritte. Die Bildung von Hemmkörpern wurde in den Zulassungsstudien nicht beobachtet.

Die Studiendaten belegen darüber hinaus, dass die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Bedarfsbehandlung hat.

A	FIX	⇒	Placebo	▷	Erheblicher Zusatznutzen (dramatischer Effekt) Morbidität, Mortalität	Alle FIX- Präparate
B	Moderne Präparate	⇒	Alte Präparate	▷	Zusatznutzen Sicherheit, Mortalität	Alle modernen FIX- Präparate
C	Prophylaxe	⇒	Bedarfs- behandlung	▷	Erheblicher Zusatznutzen (Studiendaten) Morbidität	Jede effektive Prophylaxe
D	Längere Halbwerts- zeit	⇒	Kurze Halbwerts- zeit	▷	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Studiendaten) Morbidität, Lebensqualität	Eftrenonacog alfa
Nutzen/Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa <ul style="list-style-type: none"> • Erheblicher Nutzen (Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo) – s. Feld A • Zusatznutzen gegenüber alten Präparaten (inklusive Versorgungssicherheit) – s. Feld B • Effektiv in der Prophylaxe – s. Feld C • Im Unterschied zum Studienkomparator Nonacog alfa verbessertes PK-Profil mit verlängerter Wirkung -> bessere Therapieadhärenz -> bessere Prophylaxe -> medizinischer Zusatznutzen (Morbidität, Lebensqualität) – s. Feld D 						

Abbildung 19: Übersicht des medizinischen Nutzens/Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa

Sowohl Eftrenonacog alfa als auch andere Faktor-IX-Präparate haben einen unbestrittenen medizinischen Nutzen (dramatischer Effekt gegenüber „Placebo“) und Zusatznutzen gegenüber historischen Faktor-IX-Präparaten (Pathogensicherheit). Das zu bewertende Arzneimittel ist ein rekombinantes Molekül, so dass durch die Einführung von ALPROLIX[®] zusätzlich ein wichtiger Beitrag zur Versorgungssicherheit geleistet wird⁸⁵.

Die Prophylaxe-Behandlung mit Eftrenonacog alfa hat einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber einer Bedarfsbehandlung. Eine wirksame Prophylaxe kann auch mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen erreicht werden, viele Patienten sind in der therapeutischen Realität jedoch nicht ausreichend versorgt. Ein wesentlicher Grund für diese Beobachtung ist die Belastung der Patienten durch häufige Injektionen. Daher kann durch ein effektives Prophylaxe-Therapie regime, das mit selteneren Injektionen erreicht werden kann, die Therapie wesentlich verbessert werden. Grundlage dafür ist eine längere Wirksamkeit, diese wird im Fall von Eftrenonacog alfa durch ein verbessertes pharmakokinetisches Profil erreicht. Dieses bessere PK-Profil wurde im direkten Vergleich mit BeneFIX[®] (Nonacog alfa) in den Studien B-LONG und Kids B-LONG gezeigt.

Auf Basis der beobachteten verlängerten Halbwertszeit wurde die Studie B-LONG mit zwei unterschiedlichen Prophylaxe-Therapie regimes durchgeführt: In einer Gruppe erhielten die

⁸⁵ Gleiches gilt als auch für die bereits auf dem Markt verfügbaren rekombinanten Wirkstoffe Nonacog alfa (BeneFIX[®]) und Nonacog gamma (RIXUBIS[®]).

Patienten als Startdosis einmal wöchentlich 50 I.E./kg Eftrenonacog alfa mit der Möglichkeit die Dosierung individuell anzupassen. In der zweiten Gruppe konnte das Intervall bei höherer Dosierung⁸⁶ individuell angepasst werden. Beide Therapieregimes zeigten den erheblichen Zusatznutzen der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung (s. Abschnitt 4.4.2.4.2.2). In den klinischen Studien wurde belegt, dass der auf Basis der pharmakokinetischen Eigenschaften angenommene Zusatznutzen auch praktisch umsetzbar ist: Für die Patientengruppe in Behandlungsgruppe 1 (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe) wurde gezeigt, dass der mediane wöchentliche Faktor-IX-Verbrauch in der Studie mit 38,6 I. E./kg signifikant niedriger war als bei den vorherigen Therapieregimes der Patienten, wo der entsprechende Verbrauch im Median bei 80 I.E./kg lag. In der Gruppe der individualisierten Prophylaxe lag das mediane Dosierungsintervall der Patienten bei 12,53 Tagen⁸⁷, die Fachinformationen der konventionellen⁸⁸ Faktor-IX-Präparate schreiben Injektionsintervalle von 3 – 4 Tagen vor (s. z. B. [10, 11]).

Damit hat Eftrenonacog alfa insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber konventionellen Faktor-IX-Präparaten, der auf Basis der verfügbaren Evidenz (keine direkt vergleichenden Studien, einarmige Studien) jedoch nicht quantifizierbar ist.

Die Studien, die mit Eftrenonacog alfa durchgeführt worden sind, sind in guter Übereinstimmung mit der Versorgungsrealität in Deutschland durchgeführt. Der Bedarf an einer besseren Patientenversorgung mit umsetzbarer Prophylaxe besteht auch in Deutschland, wie eine aktuelle Auswertung der DHG gezeigt hat. Damit sind die dargestellten Ergebnisse und der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa für den deutschen Versorgungskontext von direkter praktischer Relevanz.

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 4.1.1 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.

⁸⁶ 100 I.E./kg Körpergewicht

⁸⁷ Empfehlung in der Fachinformation: Gabe von 100 I.E./kg alle 10 Tage; in den letzten 3 Monaten der Studie B-LONG wurden Dosierungsintervalle von bis zu 14 Tagen erreicht. In der Extensionsstudie B-YOND zeigte sich, dass die Verlängerung des Dosierungsintervalls auch langfristig Bestand hatte, in der Patientengruppe mit individualisierter Prophylaxe (Intervall) betrug das mediane Dosierungsintervall (Interimsanalyse) 13,7 Tage.

⁸⁸ Unter "konventionellen Präparaten" werden an dieser Stelle Präparate verstanden, deren Halbwertszeit gegenüber dem natürlichen Faktor IX nicht wesentlich verlängert ist.

Tabelle 4-186: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt).

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. Indirekte Vergleiche auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien konnten nicht durchgeführt werden, da über die systematische Informationsbeschaffung keine randomisierten kontrollierten mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnten.

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.

4.5.2.1 Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ist (s. Abschnitt 4.2.1):

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B?

Zur Identifikation von Studien im Anwendungsgebiet A wurden systematische Recherchen durchgeführt (bibliografische Literaturrecherche sowie Recherche in Studienregistern) und die Zulassungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt. Vergleichende Studien mit Eftrenonacog alfa konnten nicht identifiziert werden.

Datengrundlage für das Dossier können nur die zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sein, dies sind:

- B-LONG
- Kids B-LONG

- B-YOND

Keine dieser Studien enthält einen aktiven Komparator oder einen anders gearteten Komparator (Placebo, abwartendes Vorgehen), der einen für adjustierte indirekte Vergleiche geeigneten Brückenkomparator darstellt.

Daher kann jede Diskussion des medizinischen Nutzens/Zusatznutzens nur auf Basis weiterer Unterlagen erfolgen.

4.5.2.2 Gründe, nach denen es unangemessen ist, zu den in den Studien behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern

Es ist unangemessen, für die Behandlung der Hämophilie B das Vorliegen von randomisierten kontrollierten Studien mit aktiven Komparator zum Nachweis eines Zusatznutzens im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung zu fordern.

Von der Zulassungsbehörde (EMA) werden an Zulassungsstudien hohe Anforderungen gestellt, denn die vorgelegte Evidenz muss geeignet sein, eine fundierte Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen zu können. Bei seltenen Erkrankungen steht nur eine limitierte Anzahl an Patienten zur Verfügung, die die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl an geeigneten Patienten für große randomisierte kontrollierte Studien gegebenenfalls unmöglich macht. In diesen Fällen unterscheidet die EMA verschiedene Szenarien [78]:

1. Randomisierte kontrollierte Studien sind durchführbar, die Interpretation ist aufgrund der geringeren Fallzahl im Vergleich zu üblichen Phase-III-Studien jedoch erschwert.

Die Auswertung oder das Design kann in diesem Fall durch spezielle statistische Methoden verbessert werden (z. B. sequenzielle Designs, Bayes'sche Verfahren).

2. Randomisierte kontrollierte Studien sind zwar durchführbar, aber stark unterpowert.

Für den Nachweis eines wichtigen Behandlungseffektes sind solche Studien unkontrollierten Studien dennoch vorzuziehen, die Interpretation ist jedoch erschwert.

3. Randomisierten kontrollierte Studien sind nicht durchführbar.

Ob Studien mit niedrigerem Evidenzgrad für eine ausreichende Bewertung von Wirksamkeit, Sicherheit und Nutzen-Risiko-Verhältnis geeignet sind, ist immer im Einzelfall zu entscheiden.

Kriterien, die zur Bewertung der Ergebnis- und Aussagesicherheit von Studien herangezogen werden, sind grundsätzliche nicht von der Seltenheit einer Erkrankung abhängig [78, 122], es handelt sich um allgemeine Kriterien. In jedem individuellen Fall ist eine wissenschaftliche Abwägung zu treffen, ob die Evidenz, die sich durch Studien generieren lässt, für die Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung geeignet ist. Ethisch zweifelhaft ist die

Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie nach Aussagen des IQWiG nur dann, „wenn der Nutzen (oder Zusatznutzen im Vergleich zum Standard) einer Intervention in einer bestimmten Indikation mehr oder weniger belegt ist“ [122]. In dem Fall von Gerinnungsfaktor IX zur Behandlung der Hämophilie B ist der Nutzen der Intervention an sich tatsächlich belegt. Es ist aber nicht so, dass sich – wie man dann annehmen könnte – „Studien mit dem Ziel des Erkenntnisgewinnes im Hinblick auf die Frage nach dem Nutzen oder Zusatznutzen“ [122] für ein neues Faktor-IX-Präparat dann ohnehin erübrigen. Dies hat folgende Gründe:

- Neben der Wirksamkeit an sich spielen auch pharmakokinetische Aspekte eine Rolle, die für das Ausmaß und die Dauer der Wirksamkeit ausschlaggebend sind. Da die Pharmakokinetik bei einzelnen Patienten interindividuell sehr schwanken kann und es sich damit um keine formal validierten Surrogatparameter handelt (s. Abschnitt 4.5.4), muss in einer klinischen Studie nachgewiesen werden, dass der erwartete Effekt auch in der klinischen Praxis besteht.
- Gerinnungsfaktoren sind Proteine, die entweder aus humanem Plasma gewonnen oder rekombinant hergestellt werden. Die Herstellungsverfahren können zu Unterschieden z. B. in Tertiärstruktur, Glykosylierung und enthaltenen Begleitproteinen führen. Daher können die Produkte unabhängig von der eigentlichen Wirksamkeit und Sicherheit spezifische Unterschiede hinsichtlich des Risikos für das Auftreten allergischer Reaktionen und die Bildung neutralisierender Antikörper aufweisen [8].

Es handelt sich bei der klinischen Bewertung von einem neuen Faktor-IX-Präparat damit um einen besonders gelagerten Fall, wo die eigentlich bekannte Wirksamkeit in klinischen Studien verifiziert wird. Da es sich hier um eine besondere Fallkonstellation handelt (sehr wenige Patienten, Wirksamkeit ist bekannt, Wirksamkeit und Sicherheit müssen dennoch nachgewiesen werden), hat die EMA für die Durchführung von Studien mit neuen Faktor-IX-Präparaten eine eigene Leitlinie erstellt⁸⁹, die darlegt, wie ein Studienprogramm aussehen muss, das ausreichende Evidenz für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines solchen Präparates liefert („Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“) [8], s. folgende Abbildung 20.

Das Studienprogramm für die Zulassung von Eftrenonacog alfa wurde genau nach diesen Vorgaben der EMA durchgeführt. Das vorgeschriebene Studienkonzept erfolgt in einem Stufenverfahren, in dem das Risiko für die Patienten minimal gehalten wird, d. h.:

⁸⁹ „In deficiency diseases for „substitution studies“ (typically enzyme or hormone replacement), well-characterised short- and long-term consequences of the deficiency, and a clear understanding of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the compound, provide guidance for designing studies. Regulatory requirements for licensing “substitution products” (notably recombinant products) may deviate from those for other compounds provided that symptoms related to the deficiency are clearly understood and that the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the product are well documented in clinical studies. See for example the note for **guidance on the clinical investigation of recombinant factor VIII or IX products**” [78]

- In einem ersten Schritt wird die Pharmakokinetik in Patienten ≥ 12 Jahre untersucht (vorbehandelte Patienten, PTPs⁹⁰).
- Bei Vorliegen ausreichender Daten, wird die klinische Wirksamkeit und Sicherheit geprüft und die PK-Untersuchung bei Kindern gestartet (PTPs).
- Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit mit pädiatrischen Patienten (PTPs) starten erst, wenn ausreichend Daten zur Behandlung von älteren Patienten vorliegen (mindestens 50 EDs⁹¹ für mindestens 10 Patienten ≥ 12 Jahre)

Erst nach Vorliegen ausreichender Ergebnisse dieser Studien können behandlungsnaive Patienten (PUPs⁹²) rekrutiert werden. Diese Differenzierung und das abgestufte Vorgehen erfolgen zum Schutz der Patienten: PUPs haben ein höheres Risiko für die Bildung von neutralisierenden Antikörpern. Da dies eine sehr schwerwiegende Komplikation ist, soll ein im Vergleich zu anderen Präparaten deutlich höheres immunogenes Potential einer neuen Intervention ausgeschlossen worden sein, bevor ein Faktor-IX-Präparat an PUPs getestet wird. Als Konsequenz liegen Daten zu letzterer Patientengruppen zum Zeitpunkt der Markteinführung noch nicht vor.

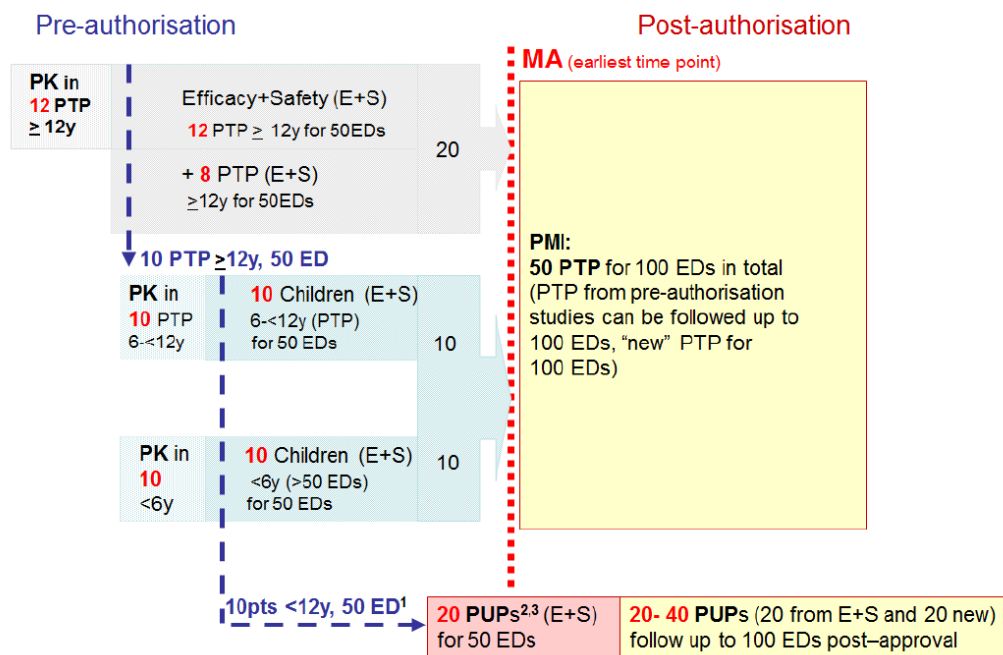


Abbildung 20: Übersicht das von der EMA vorgeschriebene Studienprogramm für neue Faktor-IX-Präparate

⁹⁰ PTP = previously treated patient

⁹¹ ED = Exposure day (Expositionstag)

⁹² PUP = previously untreated patient

Zusätzlich zu einer Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von Eftrenonacog alfa allgemein erfolgte in der Studie B-LONG eine vergleichende Bewertung der unterschiedlichen Wirksamkeit von Prophylaxe und Bedarfsbehandlung. Auch hier erfolgte die Aufteilung in die Behandlungsgruppen nicht randomisiert, um die Patienten vor Schäden zu schützen. Eine Langzeitprophylaxe mit Gerinnungsfaktorpräparaten ist erwiesenermaßen effektiv in der Vermeidung von Blutungen und damit assoziierten Langzeitschäden [23] und deswegen in vielen Ländern der empfohlene Therapieansatz für Patienten mit schwerer Hämophilie. Es widerspricht allgemeinen ethischen Grundsätzen, einen Patienten, der vor einer Studie eine Langzeitprophylaxe erhielt, randomisiert der Gruppe mit Bedarfsbehandlung zuzuteilen. Durch das Absetzen der Prophylaxe würde das Risiko für potenziell lebensbedrohliche Blutungen und irreversible Schäden erhöht, obwohl der Patient in der Lage und gewillt war, sich einer dauerhaften Prophylaxe mit häufigen Injektionen zu unterziehen.

Tabelle 4-187: Auszug aus der Deklaration von Helsinki [123]

Grundsatz Nr. 33	Bedeutung für die Durchführung der Studien mit Eftrenonacog alfa
<p>„Nutzen, Risiken, Belastungen und Wirksamkeit einer neuen Maßnahme müssen mit denjenigen der nachweislich besten Maßnahme(n) verglichen werden, außer unter folgenden Umständen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn keine nachgewiesene Maßnahme existiert, ist die Verwendung von Placebo oder das Unterlassen einer Maßnahme zulässig, oder • wenn aus zwingenden und wissenschaftlich fundierten methodischen Gründen die Verwendung einer weniger wirksamen Maßnahme als die nachweislich beste, die Verwendung eines Placebos oder das Unterlassen einer Maßnahme, notwendig sind, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Maßnahme festzustellen, <p>und wenn die Patienten, die eine weniger wirksame Maßnahme als die nachweislich beste, ein Placebo oder keine Maßnahme erhalten, keinem zusätzlichen Risiko eines ernsten oder irreversiblen Schadens ausgesetzt werden, welches sich daraus ergibt, dass sie nicht die nachweislich beste Maßnahme erhalten haben.</p> <p>Mit größter Sorgfalt muss ein Missbrauch dieser Option vermieden werden.“ [123]</p>	<p>Die nachweislich beste Maßnahme für die Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die Langzeitprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es existiert eine nachgewiesene wirksame Maßnahme, eine Ausnahme kann nur für Patienten gemacht werden, die diese Maßnahme auch ohne Teilnahme in der Studie nicht erhalten würden. • Es bestehen keine zwingenden wissenschaftlichen Gründe, den Patienten eine wirksame Prophylaxe zu versagen, um die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Faktor-IX-Präparates zu zeigen. <p>Eine Behandlung ausschließlich nach Bedarf im Rahmen einer klinischen Studie, die nach guter klinischer Praxis und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt wird, ist nur für Hämophilie B-Patienten möglich, die auch ohne die Studie nicht die bestmögliche Therapie (Langzeitprophylaxe) erhalten hätten.</p>

Zu erwartende Wirksamkeitsunterschiede zwischen zwei Faktor-IX-Präparaten sind nicht im Bereich der Behandlung von akuten Blutungsepisoden oder bei der Wirksamkeit im perioperativen Management zu erwarten (Wirkmechanismus und Wirksamkeit von Faktor-IX-Präparaten sind bekannt). Unterschiede kann es in der Pharmakokinetik und der resultierenden Dauer der Wirksamkeit geben, d. h. in den Bereichen, wo Eftrenonacog alfa

seinen Zusatznutzen gegenüber konventionellen Faktor-IX-Präparaten zeigt (s. Abschnitt 4.4.2). PK-Parameter sind jedoch Surrogatendpunkte, für die eine formale Validierung nicht möglich ist (s. Abschnitt 4.5.4).

Eine groß angelegte Studie, in der die Wirksamkeit der Prophylaxe zweier Präparate mit ausreichender Sicherheit nachgewiesen werden kann, wäre erst dann ethisch zu vertreten, wenn das zu untersuchende neue Faktor-IX-Präparat bereits zugelassen ist, denn erst dann sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen. Bei der Konzeption von Zulassungsstudien wird aus ethischen Gründen das Prinzip zugrunde gelegt, dass nicht mehr Patienten als notwendig einer Intervention ausgesetzt werden sollen, für die eine Entscheidung über das Nutzen-Risiko-Verhältnis noch nicht getroffen wurde. Der Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (Fragestellung in der Zulassung) lässt sich im konkreten Fall der Hämophilie B auch durch einarmige Studien mit wenigen Patienten belegen. Folglich können zum Zeitpunkt der Zulassung, was dem Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung entspricht, nur einarmige unkontrollierte Studien vorliegen. Es ist nicht angemessen, für die frühe Nutzenbewertung Studien zu fordern, die zu diesem Zeitpunkt nicht vorliegen können.

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 Einführung von Eftrenonacog alfa als Faktor-IX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit deckt einen wichtigen Bedarf in der Behandlung der Hämophilie B. Ziel der Entwicklung von Eftrenonacog alfa war, den Hämophilie-B-Patienten ein Präparat zur Verfügung stellen zu können, das bei längeren Dosierungsintervallen einen äquivalenten oder sogar besseren Schutz vor Blutungsereignissen gewährt als kürzer wirksame Präparate.

Der patientenrelevante Zusatznutzen liegt in einer langfristig besseren Versorgung der Patienten mit positiven Konsequenzen für Langzeitfolgen wie einer Vermeidung einer frühen Einschränkung der Gelenkfunktion. Eine Prävention von Langzeitschäden lässt sich innerhalb von klinischen Studien schwer oder nicht abbilden, vor allem nicht bei einem begrenzten Patientenkollektiv. Die Gelenkfunktion, Mobilitätseinschränkungen und chronische Schmerzen sind patientenrelevante Endpunkte, zu denen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine validen Daten vorliegen können.

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 2005⁹³, Molenberghs 2010⁹⁴). 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 2006⁹⁵) 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 2006⁹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Obwohl die Pharmakokinetik wertvolle Hinweise über die Äquivalenz zweier Präparate gibt und aus diesem Grund auch für die EMA wesentliche Surrogate sind, um die Wirksamkeit eines Faktor-IX-Präparates einzuschätzen [8], sind die Parameter nicht formal validiert als

⁹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

⁹⁴ 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.

⁹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

⁹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Surrogatendpunkte, die eine direkte Quantifizierung des medizinischen Effektes auf klinische Endpunkte zulassen.

Eine Surrogatvalidierung in dem Sinne, dass ein bestimmter Wert eines PK-Parameters mit einem bestimmten Wirksamkeitseffekt korreliert wird, kann es für die Substitutionstherapie mit Faktor-IX-Präparaten auch nicht geben, da sowohl die Pharmakokinetik als auch die individuelle Blutungsneigung bei gegebener Faktor-IX-Restaktivität interindividuell stark schwanken. Daher gibt es zwar Dosierungsempfehlungen, die Therapie wird letztendlich jedoch individuell dem Patienten angepasst.

Es lässt sich über die PK-Profile ein Eindruck darüber gewinnen, wie sich ein spezielles Faktor-IX-Produkt – auch im Vergleich mit anderen Produkten – verhält. Für ein abgerundetes Bild zur Einschätzung und Bewertung eines Gerinnungsfaktorproduktes ist die Darstellung der pharmakokinetischen Eigenschaften daher zwingend notwendig. Die klinische Wirksamkeit muss jedoch immer anhand klinischer Endpunkte wie Blutungsrate, Ansprechen auf die Behandlung und Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe bewertet werden. Dies entspricht dem Vorgehen im vorliegenden Dossier und stellt einen adäquaten Umgang mit Surrogatparametern dar.

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).

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa werden Ergebnisse der Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND herangezogen.

Tabelle 4-188: Studien und zugehörige Quellen

Studie	Quellen
B-LONG	Studienbericht (inklusive aller Appendices und Studienprotokoll) [76] Publizierte Ergebnisse in den Studienregistern clinicaltrials.gov [91] und im EU Clinical Trials Register [124] Publikationen [58-60]
Kids B-LONG	Studienbericht (inklusive aller Appendices und Studienprotokoll) [88] Publizierte Ergebnisse in den Studienregistern clinicaltrials.gov [92] und im EU Clinical Trials Register [125]
B-YOND	Interims-Studienbericht (inklusive aller Appendices und Studienprotokoll) [57]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2011): Public summary of opinion on orphan designation recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor IX attached to the Fc domain of human IgG1 for the treatment of haemophilia B (congenital factor IX deficiency). [Zugriff: 08.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006002.pdf.
2. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) (2016): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation March 2016. [Zugriff: 19.04.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/04/WC500204294.pdf.
3. Europäische Kommission (EC) (2016): ALPROLIX - Eintrag im "Community Register - Procedures for centrally authorised medicinal products for human use". [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/newproc.htm>.
4. European Medicines Agency (EMA) (0000): Generelle Information zur Orphan Designation. [Zugriff: 03.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp.
5. Bundesregierung (2011 (Stand April 2014)): § 35a SGB V Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. [Zugriff: 02.12.2015]. URL: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2009): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 18. Dezember 2014, in Kraft getreten 16.04.2015;
7. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (zuletzt geändert 27.03.2014)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
8. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. [Zugriff: 01.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500109691.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Allgemeine Methoden Version 4.2. [Zugriff: 25.02.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
10. Pfizer (1997): BeneFIX 250/500/1000/2000/3000; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Baxalta (2014): RIXUBIS; Fachinformation. Stand: 05/2015 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Alprolix Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

13. Olivieri M, Bindlingmaier C, Kurnik K (2014): Plasmatische Hämostasesstörungen. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag; 483-90.
14. Bundesärztekammer (BÄK) (2014): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [Zugriff: 03.12.2015]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
15. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2014): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Turoctocog alfa. [Zugriff: 18.02.2016]. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Turoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020140506.pdf>.
16. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2015): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Simoctocog alfa. [Zugriff: 18.02.2016]. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Simoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020150309.pdf>.
17. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. (2013): Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 19(1):e1-47.
18. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. (2012): Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 18(3):319-25.
19. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A (2003): Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British journal of haematology*; 121(1):21-35.
20. Oldenburg J, Barthels M (2008): Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*; 28:335-47.
21. Philipp C (2010): The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*; 2010:191-6.
22. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P (2010): Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*; 103(3):596-603.
23. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. (2007): Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*; 357(6):535-44.
24. Bullinger M, Gringeri A, von Mackensen S (2008): [Quality of life of young patients with haemophilia in Europe]. (Lebensqualität von jungen Patienten mit Hamophilie in

- Europa.). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz; 51(6):637-45.
25. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, Wu J, Ullman MM, Ross C, et al. (2012): Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 18(5):699-707.
 26. Kurth AA, Kreuz W, Scharrer i (2002): Die orthopädische Behandlung von muskuloskelettalen Komplikationen der Hämophilie. *Deutsches Ärzteblatt*; 99(44):2928 - 35.
 27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. (2007): Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 13(1):79-84.
 28. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K (2013): Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*; 11(3):364-9.
 29. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K (2014): Outcome in moderate haemophilia. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*; 12 Suppl 1:s330-6.
 30. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I (2011): Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 17(1):41-4.
 31. Collins PW, Blanchette VS, 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.
 32. Coppola A, Franchini M (2013): Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*; 11(3):327-9.
 33. Seifried E, Müller M, Miesbach W, Oldenburg J (2011): Angeborene plasmatische Blutgerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. In: Kiefel V, Müller-Eckhardt C: *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. Springer; 343-59.
 34. European Medicines Agency (EMA) (2014): Guideline on core SmPC for human plasma derived and 4 recombinant coagulation factor IX products. [Zugriff: 30.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500174376.pdf.
 35. World Health Organization (WHO) (1997): *Measuring Quality of Life; The World Health Organization Quality of Life Instruments*. [Zugriff: 27.04.2016]. URL: http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf.
 36. Remor E (2011): *Quality of Life in Hemophilia*. [Zugriff: 27.04.2016]. URL: https://www.researchgate.net/publication/249657959_Quality_of_Life_in_Hemophilia.
 37. Bullinger M, Globe D, Wasserman J, Young NL, von Mackensen S (2009): Challenges of patient-reported outcome assessment in hemophilia care-a state of the art review. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 12(5):808-20.
 38. von Mackensen S, Bullinger M, Haemo-Qo LG (2004): Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe

- (Haemo-QoL). Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 10 Suppl 1:17-25.
39. Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al. (2002): Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 8 Suppl 2:47-54.
 40. Riva S, Bullinger M, Amann E, von Mackensen S (2010): Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). Health and quality of life outcomes; 8:139.
 41. Arranz P, Remor E, Quintana M, Villar A, Diaz JL, Moreno M, et al. (2004): Development of a new disease-specific quality-of-life questionnaire to adults living with haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 10(4):376-82 (epub online 1-7).
 42. von Mackensen S, Gringeri A, Ravera S, Tagliaferri A, Tagarielle G, Ciavarella N, et al. (2005): Validation of the haemophilia-specific quality of life questionnaire for adult patients with haemophilia (Haem-A-QoL). Haematologica; 90 (Suppl2):115-6.
 43. von Mackensen SV, Gringeri A (2010): Quality of Life in Hemophilia. In: Preedy VR, Watson RR: Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. New York: Springer; 1895 - 920.
 44. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, Wakefield CD, Barnard D, Wu JK, et al. (2004): Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes--Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 10 Suppl 1:34-43.
 45. Young NL, Bradley CS, Wakefield CD, Barnard D, Blanchette VS, McCusker PJ (2006): How well does the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) measure the quality of life of boys with haemophilia? Pediatric blood & cancer; 47(3):305-11.
 46. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. (2011): Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 20(10):1727-36 (epub 1-23).
 47. EuroQol Group (1990): EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy (Amsterdam, Netherlands); 16(3):199-208.
 48. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G, Devlin N, et al. (2010): Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 19(6):875-86.
 49. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) (1994): Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A. [Zugriff: 05.06.2015]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
 50. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) (2002): ICH Topic E6 R1; Note for guidance on good clinical practice. [Zugriff: 23.03.2016]. URL:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf.
51. Bundesregierung (2004): GCP-Verordnung; Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. [Zugriff: 09.03.2016]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html>.
 52. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al. (2007): Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*; 110(3):815-25.
 53. European Medicines Agency (EMA) (2006): Report of expert meeting on factor VIII products and inhibitor development. [Zugriff: 19.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500015512.
 54. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P (2011): The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*; 9(10):2003-8.
 55. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E (1995): The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thrombosis and haemostasis*; 73(2):247-51.
 56. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I (1998): A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*; 79(4):872-5.
 57. Biogen Idec (2015): Studienbericht (Interim) der Studie B-YOND.
 58. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. (2013): Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *The New England journal of medicine*; 369(24):2313-23.
 59. Powell J, Shapiro A, Ragni M, Negrier C, Windyga J, Ozelo M, et al. (2015): Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *British journal of haematology*; 168(1):113-23.
 60. Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, et al. (2015): Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *British journal of haematology*; 168(1):124-34.
 61. Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2009): 998hb102|2009-014295-21 - Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B (NCT01027364). Stand des Eintrags: June 4, 2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027364>
 62. Biogen Idec (2010): 998hb102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B (2009-014295-21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21

63. Biogen Idec (2009): PharmNet; B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B (2009-014295-21). URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>
64. Biogen Idec (2009): Studienregistereintrag der Studie B-LONG bei ICTRP. [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364>.
65. Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2011): 9hb02ped|2011-003076-36 - Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B (NCT01440946). Stand des Eintrags: July 21, 2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440946>
66. Biogen Idec (2012): 9hb02ped - Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B (2011-003076-36). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36
67. Biogen Idec (2011): Studienregistereintrag der Studie Kids-B-LONG bei ICTRP. [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946>.
68. Biogen (2011): 9hb01ext|2011-003075-11 - Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B (NCT01425723). Stand des Eintrags: October 1, 2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425723>
69. Biogen Idec (2011): 9hb01ext - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B (2011-003075-11). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11
70. Biogen Idec (2011): PharmNet; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B (2011-003075-11). URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>
71. Biogen Idec (2011): Studienregistereintrag der Studie B-YOND bei ICTRP. [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723>.
72. Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2014): 998hb303|2013-003629-27 - Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B (NCT02234310). Stand des Eintrags: November 19, 2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234310>
73. Biogen Idec (2014): 998hb303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B (2013-003629-27). URL:

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27
74. Biogen Idec (2013): PharmNet; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B (2013-003629-27). URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>
 75. Biogen Idec (2014): Studienregistereintrag der Studie PUPs-B-LONG bei ICTRP. [Zugriff: 31.03.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310>.
 76. Biogen Idec (2012): B-LONG Studienbericht.
 77. Biogen Idec (2015): Kids-B-LONG Studienbericht.
 78. European Medicines Agency (EMA) (2006): Guideline on clinical trials in small populations. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf.
 79. Baxalta (2008): IMMUNINE 600 I.E./1200 I.E.; Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 80. Biotest (2008): Haemonine 500/1000; Fachinformation. Stand: 05/2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 81. CSL Behring (1993): Berinin P 600/1200; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 82. CSL Behring (1993): Mononine 500/1000; Fachinformation. Stand: 09/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 83. Grifols (1985): AlphaNine 500/1000; Fachinformation. Stand: 08/2014 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 84. LFB-BIOMEDICAMENTS (2000): BETAFAC 250/500/1000. [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2601682-spcde-20140501.pdf>.
 85. Octapharma (2000): OCTANINE F 500/1000; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 86. Sanquin (2001): Nonafact 100 IU/ml. [Zugriff: 17.11.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000348/WC500028296.pdf.
 87. Biogen Idec (2011): B-LONG Studienprotokoll.
 88. Biogen Idec (2013): Kids-B-LONG Studienprotokoll.
 89. Biogen Idec (2013): Studienprotokoll der Studie B-YOND.
 90. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) (1998): ICH Harmonised tripartite guideline; Statistical principles for clinical trials E9. [Zugriff: 09.09.2015]. URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/statistical-principles-for-clinical-trials.html>.
 91. Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2009): 998hb102|2009-014295-21 - Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B - Study results (NCT01027364). Stand des Eintrags: June 4, 2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01027364>
 92. Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2011): 9hb02ped|2011-003076-36 - Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously

- Treated Pediatric Participants With Hemophilia B - Study results (NCT01440946).
Stand des Eintrags: July 21, 2015. URL:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01440946>
93. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, et al. (2015): Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 21(5):578-84.
 94. Klakow-Franck (2013): Die Bedeutung von Lebensqualität für den G-BA. [Zugriff: 31.03.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf.
 95. Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, Dumont JA, Amari JV, Lu Q, et al. (2010): Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*; 115(10):2057-64.
 96. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J (2011): Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood*; 118(10):2695-701.
 97. Collins PW, Moss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E (2012): Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*; 10(11):2305-12.
 98. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, et al. (2012): Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*; 120(12):2405-11.
 99. Diao L, Li S, Ludden T, Gobburu J, Nestorov I, Jiang H (2014): Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in patients with haemophilia B. *Clinical pharmacokinetics*; 53(5):467-77.
 100. Stern DM, Drillings M, Nossel HL, Hurlet-Jensen A, LaGamma KS, Owen J (1983): Binding of factors IX and IXa to cultured vascular endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 80(13):4119-23.
 101. Gui T, Reheman A, Ni H, Gross PL, Yin F, Monroe D, et al. (2009): Abnormal hemostasis in a knock-in mouse carrying a variant of factor IX with impaired binding to collagen type IV. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*; 7(11):1843-51.
 102. Feng D, Stafford KA, Broze GJ, Stafford DW (2013): Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*; 11(12):2176-8.
 103. Stafford DW (2013): Extended action of FIX for improving the lifestyle of Hemophiliacs. *J Blood Disord Transfus*; 4(5)
 104. Biogen Idec (2014): Package Insert zu ALPROLIX FDA. [Zugriff: 27.04.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM391049.pdf>.
 105. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) (2016): Subgroup analyses 9HB02PED.
 106. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) (2016): Subgroup analyses 9HB01EXT.
 107. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) (2016): Subgroup analyses 998HB102.
 108. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2015): 151102 DHR Pat 2008 bis 2014. [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2013.zip?__blob=publicationFile&v=8.

109. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) (2016): Übersicht zum Gesamtverbrauch (Faktor IX) nach Dosierung nach Fachinformation.
110. Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) (2015): DHG Umfrage zu Produkten mit verlängerter Halbwertszeit.
111. Oldenburg J (2015): Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*; 125(13):2038-44.
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
113. Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I, et al. (2012): Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. *Thrombosis and haemostasis*; 108(5):913-22.
114. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK (2011): Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *The Cochrane database of systematic reviews*; (9):CD003429.
115. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report. [Zugriff: 27.01.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
116. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P (2014): Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 20(3):398-406.
117. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, et al. (2016): Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*;
118. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H, et al. (2014): Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 20(3):322-5.
119. Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, et al. (2014): Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*; 12(4):575-98.
120. haemophilie.org (2015): Was entscheidet über die Therapietreue? [Zugriff: 22.03.2016]. URL: <http://www.haemophilie.org/News/Was+entscheidet+%C3%BCber+die+Therapietreue%3F724/>.
121. Schrijvers LH, Kars MC, Beijlevelt-van der Zande M, Peters M, Schuurmans MJ, Fischer K (2015): Unravelling adherence to prophylaxis in haemophilia: a patients' perspective. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 21(5):612-21.

122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Rapid Report; Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. [Zugriff: 09.03.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf.
123. WMA-Generalversammlung (2013): WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. [Zugriff: 23.03.2016]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/DeklHelsinki2013.pdf.
124. Biogen Idec (2010): 998hb102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - Study Results (2009-014295-21). URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014295-21/results>
125. Biogen Idec (2012): 9hb02ped - Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - Study Results (2011-003076-36). URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003076-36/results>

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 ⁹⁷] – 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

⁹⁷ 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	06.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis 05. April 2016	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	eftrenonacog.mp.	2
2	alprolix.mp.	25
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	72
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	95
6	blood clotting factor 9/	8138
7	blood clotting factor 9.mp.	9549
8	6 OR 7	9549
9	Christmas factor.mp.	89
10	factor IX OR factorIX OR factor 9 OR factor9 OR FIX OR "F.IX" OR F9 OR "F9".mp.	25235
11	8 OR 9 OR 10	25269
12	recombinant.mp.	399708
13	recombinant protein/	66898
14	12 OR 13	399708
15	11 AND 14	3289
16	recombinant blood clotting factor 9/	929
17	recombinant clotting factor 9.mp.	0
18	recombinant clotting factor IX.mp.	1
19	16 OR 17 OR 18	930
20	15 OR 19	3289
21	hybrid protein/	50372
22	immunoglobulin Fc fragment/	4367
23	fusion protein.mp.	40341
24	Fc.mp.	52524
25	immunoglobulin Fc fragment.mp.	4444
26	21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25	116835
27	20 AND 26	234
28	5 OR 27	251

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

29	(random* or double-blind*).tw.	1114829
30	placebo*.mp.	371560
31	29 OR 30	1298346
32	28 AND 31	8

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	06.04.2016	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2016, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 5, 2016, Ovid MEDLINE(R) Daily April 5, 2016	
Suchfilter	Validierter Suchfilter von Cochrane (sensitivity-maximizing version 2008)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	eftrenonacog.mp.	1
2	alprolix.mp.	1
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	16
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	17
6	Factor IX/	4647
7	factor IX.mp.	5872
8	6 OR 7	5872
9	Christmas factor.mp.	93
10	(factor IX OR factorIX OR factor 9 OR factor9 OR FIX OR "F.IX" OR F9 OR "F9").mp.	16603
11	8 OR 9 OR 10	16614
12	recombinant.mp.	429768
13	Recombinant Proteins/	197110
14	12 OR 13	429768
15	11 AND 14	1572
16	recombinant clotting factor IX.mp.	0
17	recombinant clotting factor 9.mp.	0
18	recombinant factor IX.mp.	141
19	16 OR 17 OR 18	141
20	15 OR 19	1572
21	Recombinant Fusion Proteins/	84502
22	Immunoglobulin Fc Fragments/	4955
23	fusion protein.mp.	34461

24	Fc.mp.	38140
25	immunoglobulin Fc fragment.mp.	21
26	21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25	139850
27	20 AND 26	268
28	5 OR 27	270
29	randomized controlled trial.pt.	411394
30	controlled clinical trial.pt.	90380
31	randomized.ab.	341480
32	placebo.ab.	168210
33	drug therapy.fs.	1836284
34	randomly.ab.	245828
35	trial.ab.	353228
36	groups.ab.	1535385
37	29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36	3698191
38	exp animals/ not humans.sh.	4211339
39	37 NOT 38	3181335
40	28 AND 39	42

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.04.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#		
1	Eftrenonacog	1
2	Alprolix	0
3	BIIB029	0
4	rFIXFc	2
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	3
6	MeSH descriptor: [Factor IX] explode all trees	77
7	(factor ix) OR (factor 9)	21685
8	recombinant	14828
9	6 OR 7	21689
10	8 AND 9	1801
11	MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fc Fragments] explode all trees	50
12	immunoglobulin Fc fragment	15

13	fusion protein	664
14	11 OR 12 OR 13	709
15	10 AND 14	69
16	5 OR 15	70
17	Beschränkung auf "Trials"	41

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	06.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis 05. April 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	eftrenonacog.mp.	2
2	alprolix.mp.	25
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	72
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	95
6	blood clotting factor 9/	8138
7	blood clotting factor 9.mp.	9549
8	6 OR 7	9549
9	Christmas factor.mp.	89
10	factor IX OR factorIX OR factor 9 OR factor9 OR FIX OR "F.IX" OR F9 OR "F9".mp.	25235
11	8 OR 9 OR 10	25269
12	recombinant.mp.	399708

13	recombinant protein/	66898
14	12 OR 13	399708
15	11 AND 14	3289
16	recombinant blood clotting factor 9/	929
17	recombinant clotting factor 9.mp.	0
18	recombinant clotting factor IX.mp.	1
19	16 OR 17 OR 18	930
20	15 OR 19	3289
21	hybrid protein/	50372
22	immunoglobulin Fc fragment/	4367
23	fusion protein.mp.	40341
24	Fc.mp.	52524
25	immunoglobulin Fc fragment.mp.	4444
26	21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25	116835
27	20 AND 26	234
28	5 OR 27	251

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	06.04.2016	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2016, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 5, 2016, Ovid MEDLINE(R) Daily April 5, 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	eftrenonacog.mp.	1
2	alprolix.mp.	1
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	16
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	17
6	Factor IX/	4647
7	factor IX.mp.	5872
8	6 OR 7	5872
9	Christmas factor.mp.	93
10	(factor IX OR factorIX OR factor 9 OR factor9 OR FIX OR "F.IX" OR F9 OR "F9").mp.	16603
11	8 OR 9 OR 10	16614

12	recombinant.mp.	429768
13	Recombinant Proteins/	197110
14	12 OR 13	429768
15	11 AND 14	1572
16	recombinant clotting factor IX.mp.	0
17	recombinant clotting factor 9.mp.	0
18	recombinant factor IX.mp.	141
19	16 OR 17 OR 18	141
20	15 OR 19	1572
21	Recombinant Fusion Proteins/	84502
22	Immunoglobulin Fc Fragments/	4955
23	fusion protein.mp.	34461
24	Fc.mp.	38140
25	immunoglobulin Fc fragment.mp.	21
26	21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25	139850
27	20 AND 26	268
28	5 OR 27	270

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.04.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#		
1	Eftrenonacog	1
2	Alprolix	0
3	BIIB029	0
4	rFIXFc	2
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	3
6	MeSH descriptor: [Factor IX] explode all trees	77
7	(factor ix) OR (factor 9)	21685
8	recombinant	14828
9	6 OR 7	21689
10	8 AND 9	1801
11	MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fc Fragments] explode all trees	50
12	immunoglobulin Fc fragment	15

13	fusion protein	664
14	11 OR 12 OR 13	709
15	10 AND 14	69
16	5 OR 15	70
17	Beschränkung auf “Trials”	41

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suche nach Studien mit Eftrenonacog alfa**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	BIIB029 OR rFIXFc OR eftrenonacog OR Alprolix
Treffer	23

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	BIIB029 OR rFIXFc OR eftrenonacog OR Alprolix
Treffer	4

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	BIIB029 [Active substance] OR rFIXFc [Active substance] OR eftrenonacog [Active substance] OR Alprolix [Active substance] OR BIIB029 [Title] OR rFIXFc [Title] OR eftrenonacog [Title] OR Alprolix [Title]
Treffer	3

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	BIIB029 OR rFIXFc OR eftrenonacog OR Alprolix
Treffer	33 Einträge (6 Studien)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Eftrenonacog alfa

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	BIIB029 OR rFIXFc OR eftrenonacog OR Alprolix
Treffer	23

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	BIIB029 OR rFIXFc OR eftrenonacog OR Alprolix
Treffer	4

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	BIIB029 [Active substance] OR rFIXFc [Active substance] OR eftrenonacog [Active substance] OR Alprolix [Active substance] OR BIIB029 [Title] OR rFIXFc [Title] OR eftrenonacog [Title] OR Alprolix [Title]
Treffer	3

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.04.2016
Suchstrategie	BIIB029 OR rFIXFc OR eftrenonacog OR Alprolix
Treffer	33 Einträge (6 Studien)

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. Es 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.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Im Volltext gesichtete Dokumente wurden nicht ausgeschlossen.

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 4-189: Suche bei Clinicaltrials.gov am 06.04.2016

Nr.	Referenz	Studiennummer	Ausschlussgrund
1.	American Thrombosis and Hemostasis Network (2015): Athn 2 - ATHN 2: Factor Switching Study (NCT02546622). Stand des Eintrags: November 4, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622	NCT02546622	A2
2.	Baxalta USI (2010): 250901 2009-016720-31 - Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients (NCT01174446). Stand des Eintrags: June 26, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174446	NCT01174446	A2
3.	Baxalta USI (2014): 061302 - Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS (NCT02190149). Stand des Eintrags: December 16, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149	NCT02190149	A2
4.	Baxalta USI, Baxter Innovations GmbH (2011): 251002 2011-000413-39 - BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients (NCT01507896). Stand des Eintrags: June 26, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507896	NCT01507896	A2
5.	Baxter Healthcare C, Baxter Innovations GmbH (2011): 251101 2011-002437-19 - BAX 326 Pediatric Study (NCT01488994). Stand des Eintrags: May 29, 2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488994	NCT01488994	A2
6.	CSL Behring (2010): Csl654_2001 1508 2010-018477-38 - Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B (NCT01233440). Stand des Eintrags: January 26, 2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233440	NCT01233440	A2
7.	CSL Behring (2011): Csl654_2004 2010-023793-39 - A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B (NCT01361126). Stand des Eintrags: November 5, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126	NCT01361126	A2
8.	CSL Behring (2012): Csl654_3001 2011-002415-28 - A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B (NCT01496274). Stand des Eintrags:	NCT01496274	A2

	September 29, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496274		
9.	CSL Behring (2014): Csl654_3003 2012-005489-37 - A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B (NCT02053792). Stand des Eintrags: November 24, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792	NCT02053792	A2
10.	Biogen (2011): 9hb01ext 2011-003075-11 - Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B (NCT01425723). Stand des Eintrags: October 1, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425723	NCT01425723	A5 (B-YOND)
11.	Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2009): 998hb102 2009-014295-21 - Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B (NCT01027364). Stand des Eintrags: June 4, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027364	NCT01027364	A5 (B-LONG)
12.	Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2012): 9hb02ped 2011-003076-36 - Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B (NCT01440946). Stand des Eintrags: July 21, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440946	NCT01440946	A5 (Kids B-LONG)
13.	Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2014): 998hb303 2013-003629-27 - Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B (NCT02234310). Stand des Eintrags: November 19, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234310	NCT02234310	A5 (PUPs B-LONG)
14.	Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2015): 997ha401 - Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-ReporteD Outcomes (NCT02392156). Stand des Eintrags: October 16, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156	NCT02392156	A5
15.	Biogen, Syntonix Pharmaceuticals I, Swedish Orphan Biovitrum (2008): SYN-FIXFc-07-001 - Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients (NCT00716716). Stand des Eintrags: March 19, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716716	NCT00716716	A5
16.	Pfizer (2007): 3090a1-400 B1821002 - Study Comparing On-Demand Treatment With Two	NCT00364182	A2

	Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B (NCT00364182). Stand des Eintrags: August 30, 2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364182		
17.	Pfizer (2010): 3090x1-4415 B1821004 B1821009 - BeneFIX Drug Use Results Survey All-Case Surveillance (NCT01154231). Stand des Eintrags: September 14, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154231	NCT01154231	A2
18.	Pfizer (2011): B1821010 3090a1-3306 2011-000520-15 - Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B (NCT01335061). Stand des Eintrags: May 12, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335061	NCT01335061	A2
19.	Pfizer (2015): B1821048 - An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B (NCT02213250). Stand des Eintrags: May 18, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213250	NCT02213250	A2
20.	Pfizer (2015): B1821052 - Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China (NCT02336178). Stand des Eintrags: December 22, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336178	NCT02336178	A2
21.	Wyeth (Pfizer) (2002): 3090a-101039 - Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use (NCT00167973). Stand des Eintrags: May 25, 2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167973	NCT00167973	A2
22.	Wyeth (Pfizer) (2006): 3090a1-900 B1821003; 3090a-101795 - Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients (NCT00244114). Stand des Eintrags: February 14, 2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244114	NCT00244114	A2
23.	Wyeth (Pfizer) (2009): 3090a1-3305 B1821004 - Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects (NCT00866606). Stand des Eintrags: April 1, 2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866606	NCT00866606	A2

Tabelle 4-190: Suche bei EU Clinicaltrials am 06.04.2016

Nr	Referenz	Studiennummer	Ausschlussgrund
1.	Biogen Idec Hemophilia I (2010): 998hb102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B (2009-014295-21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21	2009-014295-21	A5 (B-LONG)
2.	Biogen Idec (2011): 9hb01ext - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B (2011-003075-11). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11	2011-003075-11	A5 (B-YOND)
3.	Biogen Idec (2012): 9hb02ped - Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B (2011-003076-36). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36	2011-003076-36	A5 (Kids B-LONG)
4.	Biogen Idec (2014): 998hb303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B (2013-003629-27). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27	2013-003629-27	A5 (PUPs B-LONG)

Tabelle 4-191: Suche bei Pharmnet.Bund am 06.04.2016

Nr	Referenz	Studiennummer	Ausschlussgrund
1.	Biogen Idec B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B (2009-014295-21). URL:	2009-014295-21	A5 (B-LONG)
2.	Biogen Idec An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B (2013-003629-27). URL:	2013-003629-27	A5 (PUPs B-LONG)
3.	Biogen Idec An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B (2011-003075-11). URL:	2011-003075-11	A5 (B-YOND)

Tabelle 4-192: Suche bei WHO (ICTRP) am 06.04.2016

Nr	Referenz	Studiennummer	Ausschlussgrund
1.	Biogen (2011): 2011-003075-11;9hb01ext - An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B (NCT01425723). Stand des Eintrags: 12 October 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01425723	NCT01425723	A5 (B-YOND)
2.	Biogen (2011): 2011-003076-36;9hb02ped - An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B (NCT01440946). Stand des Eintrags: 29 June 2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01440946	NCT01440946	A5 (Kids B-LONG)
3.	Biogen (2015): 997ha401 - A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIXFc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes (NCT02392156). Stand des Eintrags: 26 October 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392156	NCT02392156	A5
4.	Biogen Idec (2008): SYN-FIXFc-07-001 - A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated	NCT00716716	A5

	Hemophilia B Patients (NCT00716716). Stand des Eintrags: 30 March 2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00716716		
5.	Biogen Idec (2009): 2009-014295-21;998hb102 - B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B (NCT01027364). Stand des Eintrags: 19 February 2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01027364	NCT01027364	A5 (B-LONG)
6.	Biogen Idec (2014): 998hb303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B (EUCTR2013-003629-27-IE). Stand des Eintrags: 14 September 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27	2013-003629-27	A5 (PUPs B-LONG)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCTs durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Nicht randomisierte vergleichende Studien werden nicht zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa herangezogen.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-193: Suche bei Clinicaltrials.gov am 06.04.2016

Nr.	Referenz	Studiennummer	Ausschlussgrund
1.	American Thrombosis and Hemostasis Network (2015): Athn 2 - ATHN 2: Factor Switching Study (NCT02546622). Stand des Eintrags: November 4, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622	NCT02546622	A2
2.	Baxalta USI (2010): 250901 2009-016720-31 - Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients (NCT01174446). Stand des Eintrags: June 26, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174446	NCT01174446	A2
3.	Baxalta USI (2014): 061302 - Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS (NCT02190149). Stand des Eintrags: December 16, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149	NCT02190149	A2
4.	Baxalta USI, Baxter Innovations Gmb H (2011): 251002 2011-000413-39 - BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients (NCT01507896). Stand des Eintrags: June 26, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507896	NCT01507896	A2
5.	Baxter Healthcare C, Baxter Innovations Gmb H (2011): 251101 2011-002437-19 - BAX 326 Pediatric Study (NCT01488994). Stand des Eintrags: May 29, 2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488994	NCT01488994	A2
6.	CSL Behring (2010): Csl654_2001 1508 2010-018477-38 - Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B (NCT01233440). Stand des Eintrags: January 26, 2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233440	NCT01233440	A2
7.	CSL Behring (2011): Csl654_2004 2010-023793-39 - A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B (NCT01361126). Stand des Eintrags: November 5, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126	NCT01361126	A2
8.	CSL Behring (2012): Csl654_3001 2011-002415-28 - A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP)	NCT01496274	A2

	in Patients With Hemophilia B (NCT01496274). Stand des Eintrags: September 29, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496274		
9.	CSL Behring (2014): Csl654_3003 2012-005489-37 - A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B (NCT02053792). Stand des Eintrags: November 24, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792	NCT02053792	A2
10.	Biogen, Swedish Orphan Biovitrum (2015): 997ha401 - Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-ReporteD Outcomes (NCT02392156). Stand des Eintrags: October 16, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156	NCT02392156	A5
11.	Biogen, Syntonix Pharmaceuticals I, Swedish Orphan Biovitrum (2008): SYN-FIXFc-07-001 - Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients (NCT00716716). Stand des Eintrags: March 19, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716716	NCT00716716	A5
12.	Pfizer (2007): 3090a1-400 B1821002 - Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B (NCT00364182). Stand des Eintrags: August 30, 2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364182	NCT00364182	A2
13.	Pfizer (2010): 3090x1-4415 B1821004 B1821009 - BeneFIX Drug Use Results Survey All-Case Surveillance (NCT01154231). Stand des Eintrags: September 14, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154231	NCT01154231	A2
14.	Pfizer (2011): B1821010 3090a1-3306 2011-000520-15 - Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B (NCT01335061). Stand des Eintrags: May 12, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335061	NCT01335061	A2
15.	Pfizer (2015): B1821048 - An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B (NCT02213250). Stand des Eintrags: May 18, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213250	NCT02213250	A2
16.	Pfizer (2015): B1821052 - Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China (NCT02336178). Stand des Eintrags: December 22, 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336178	NCT02336178	A2

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336178		
17.	Wyeth (Pfizer) (2002): 3090a-101039 - Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use (NCT00167973). Stand des Eintrags: May 25, 2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167973	NCT00167973	A2
18.	Wyeth (Pfizer) (2006): 3090a1-900 B1821003; 3090a-101795 - Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients (NCT00244114). Stand des Eintrags: February 14, 2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244114	NCT00244114	A2
19.	Wyeth (Pfizer) (2009): 3090a1-3305 B1821004 - Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects (NCT00866606). Stand des Eintrags: April 1, 2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866606	NCT00866606	A2

Tabelle 4-194: Suche bei WHO (ICTRP) am 06.04.2016

Nr	Referenz	Studiennummer	Ausschlussgrund
1.	Biogen (2015): 997ha401 - A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes (NCT02392156). Stand des Eintrags: 26 October 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392156	NCT02392156	A5
2.	Biogen Idec (2008): SYN-FIX Fc-07-001 - A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIX Fc in Previously Treated Hemophilia B Patients (NCT00716716). Stand des Eintrags: 30 March 2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00716716	NCT00716716	A5

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 4-195.

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 4-195 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-195 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung 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 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B-LONG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die primären Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von rFIXFc (Eftrenonacog alfa) • Bewertung der Wirksamkeit von rFIXFc (Eftrenonacog alfa) • Bewertung der Wirksamkeit der Prophylaxe im Vergleich zu Bedarfsbehandlung durch Vergleich der Anzahl der Blutungsepisoden bei Patienten, die eine präventive Behandlung bekamen (2 Studienarme mit unterschiedlichen Therapieregimes: Studienarme 1 und 2) und bei Patienten, die Eftrenonacog alfa nur bei Bedarf erhielten (Gruppe 3) <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung und Bewertung der Schätzer der PK-Parameter von lyophilisiertem rFIXFc (Eftrenonacog alfa) und BeneFIX[®] zur Baseline in der PK-Subgruppe und für rFIXFc auch zum Zeitpunkt Woche 26 (\pm 1 Woche) • Bewertung des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung • Bewertung des Verbrauchs an rFIXFc (Eftrenonacog alfa) bei der Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die B-LONG-Studie ist eine open-label, Multizentrum-Studie mit 4 Behandlungsgruppen.</p> <p>Es erfolgte eine parallele Beobachtung der Gruppen, die Patienten wurden nicht-randomisiert den Gruppen zugeteilt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es handelt sich bei den folgenden Angaben nicht um eine vollständige Auflistung aller Änderungen des Studienprotokolls, sondern lediglich um relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn.</p> <p>Unter Amendment 3 wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Zielkriterien wurden eingeführt zur Bewertung der Wirksamkeit in den Gruppen 3 und 4 sowie der Überlegenheit der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung basierend auf den annualisierten Blutungsraten. • Die Startdosis in Gruppe 1 wurde von 40 I.E./kg auf 50 I.E./kg geändert <p>Unter Amendment 4 wurde die folgende relevante Änderung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fallzahl wurde von 75 auf ca. 100 erhöht, um sicherzustellen, dass mindestens 70 Patienten der Gruppen 1 und 2 50 EDs erreichen
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Vorhandensein von Authorisierungen, die durch lokale Gesetzgebungen gefordert waren (z. B. Protected Health Information) • Männlich, ≥ 12 Jahre alt, mindestens 40 kg schwer • Schwere Hämophilie B definiert als ≤ 2 I.E./dl (≤ 2 %) endogener FIX-Aktivität laut entsprechender Bestimmung im zentralen Labor zum Zeitpunkt des Screenings. Bei einem Wert > 2 % zum Screening-Zeitpunkt, die Schwere der Hämophilie kann durch dokumentierte historische Evidenz eines zertifizierten klinischen Labors bestätigt werden, die zeigt, dass entweder ≤ 2 % Faktor IX koagulative Aktivität (FIX:C) vorlag (entweder medizinischer Bericht oder Dokumentation des Vorliegens eines Genotyps, von dem bekannt ist, dass er schwere Hämophilie B verursacht). • Es musste sich um einen vorbehandelten Patienten handeln (PTP), der in der Vergangenheit mindestens 100 EDs entweder eines rekombinanten oder eines aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparats erhalten hat (Behandlung mit gefrorenem Frischplasma darf in die Berechnung der EDs nicht mit einfließen). • Entsprechend der Patientenakte ist in den letzten 12 Wochen entweder ein Blutungsereignis eingetreten oder eine Behandlung mit FIX erfolgt. • ≥ 8 Blutungen in den 52 Wochen vor Aufnahme in der Studie, wenn der Patient zu dem Zeitpunkt mit einem Prophylaxe-Therapieregime behandelt wird • Eine Blutplättchenzahl von ≥ 100.000 Zellen/μL • Immunokompetent (Einschätzung auf Basis der Begutachtung der medizinischen Vorgeschichte durch den Prüfarzt) • Wenn der Nachweis auf HIV-Antikörper positiv sein sollte, muss die Viruslast < 400 Kopien/ml betragen • INR (International Normalized Ratio) $< 1,40$ entsprechend der normalen Range des testenden Labors • Patienten, die direkt in den Behandlungsgruppe 4 (Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen) aufgenommen werden, gilt, dass diese alle anderen Einschlusskriterien erfüllen müssen UND eine chirurgische Intervention entsprechend der prädefinierten Auswahl benötigen müssen <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Vorgeschichte mit Hemmkörperbildung oder aktuelle Hemmkörperbildung entsprechend der Definition des berichtenden Labors (Bildung von Hemmkörpern in der Familienanamnese führt nicht zum Ausschluss von Probanden. Ein positiver Hemmkörperbefund liegt bei einem Wert von $\geq 0,6$ BE/mL ($\geq 1,0$ BE/ml nur für Labore mit einer niedrigeren Sensitivitätsschwelle für die Detektion eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hemmkörpers bei 1,0 BE/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gerinnungsstörungen zusätzlich zu Hämophilie B • Vorheriges Auftreten von Anaphylaxie assoziiert mit einer Einnahme von Faktor FIX oder intravenösen Immunglobulinen • Nierenfunktion abweichend von der Norm, definiert als ein Serum-Kreatinin-Wert von < 2,0 mg/dl • Aktive Lebererkrankung definiert als einen AST (Aspartat-Aminotransferase)-Wert oder ALT (Alanin-Aminotransferase)-Wert, der mehr als das 5fache des oberen Grenze des Normalwerts beträgt. • Für die Gruppe „Sequential PK“, die auch BeneFIX[®] erhalten: Allergie auf Proteine des Chinesischen Hamsters • Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Proband für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht. • Probanden, die entweder nicht in der Lage sind oder nicht gewillt sind, auf die Einnahme zusätzlicher prophylaktischer Dosen an Faktor IX im Vorfeld einer Sport-Aktivität oder sonstigen gesteigerten physischen Aktivität zu verzichten. • Gleichzeitige systemische Behandlung mit einem immunsuppressiv wirkenden Arzneimittel innerhalb der letzten 12 Wochen vor Eintritt in die Studie (Ausnahmen: Ribavirin zur Behandlung von Hepatitis C Virus [HCV]-Infektionen und HIV und/oder systemische Steroide [insgesamt 2 Puls-Behandlungen innerhalb von 7 Tagen ≤ 1 mg/kg] und/oder inhalative Steroide) • Aktuelle Teilnahme (innerhalb der vergangenen 30 Tage) an irgendeiner weiteren klinischen Studie mit anderen Prüfpräparaten. • Probanden, die nicht in der Lage sind, genaue und zeitnahe Information bezüglich ihrer Injektionen und Blutungsepisoden in ein elektronisches Patiententagebuch einzutragen und die keine adäquate Unterstützung durch die Eltern oder sonstige Betreuung haben, um dies zu gewährleisten (Einschätzung erfolgt durch den Prüfarzt)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine global durchgeführte multizentrische Studie. Es nahmen 50 Studienzentren in 17 Ländern teil.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden in 4 Behandlungsgruppen (Studienarme) eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Prophylaxe-Behandlung, fixes Dosierungsintervall 1x pro Woche (individuelle Dosisanpassung möglich) <p>Die Probanden wurden eingeschlossen, um Eftrenonacog alfa für 52 (±1) Wochen zu erhalten (mindestens 50 EDs)</p> <p>Die Probanden werden in 2 Subgruppen unterteilt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gruppe „Sequential PK“ <p>PK-Profile:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Baseline PK für BeneFIX[®]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b) Baseline PK für Eftrenonacog alfa</p> <p>c) Wiederholte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa zum Zeitpunkt Woche 26</p> <p>Alle Probanden der Gruppe 1 werden für 52 Wochen (± 1 Woche) mit Eftrenonacog alfa behandelt. Probanden erhalten eine einzelne intravenöse Dosis BeneFIX[®] (50 I.E./kg) über 10 (± 2 min) gefolgt von einer 4tägigen Probenahme für PK-Bestimmung. Jeder Proband erhält anschließend eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 I.E/kg über 10 (± 2) min gefolgt von einer 10tägigen Probenahme für die PK-Bestimmung.</p> <p>Nach Abschluss der sequentiellen PK-Probenahme fahren die Probanden zwischen den Visiten mit einer wöchentlichen Applikation von Eftrenonacog alfa fort, entweder mit einer Dosis von 50 I.E/kg oder einer abweichenden Dosis, die durch die Baseline-PK-Bestimmung definiert worden war.</p> <p>Zu Woche 26 wurde die PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa mit einer einzelnen intravenösen Dosis (50 I.E /kg) wiederholt. Danach kehren die Patienten zu ihrer wöchentlichen Applikation zurück bis insgesamt 52 (± 2) Wochen Behandlung erreicht sind, so dass die Patienten mindestens 50 EDs in der Studie erfahren.</p> <p>2. <i>Gruppe „Non-sequential PK“</i></p> <p>Für diese Patienten findet nur eine gekürzte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa statt. Die Patienten erhalten eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa zu 50 I.E /kg über 10 (± 2) min gefolgt von einem gekürzten 10tägigen Probenahmezeitraum. Anschließend nehmen die Patienten Eftrenonacog alfa in einwöchigen Intervallen mit einer Dosis von 50 I.E /kg oder der Dosis, die über die Baseline-Bestimmung definiert worden ist. Diese Behandlung erfolgt bis zu 52 (± 1) Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 2: Prophylaxe-Therapie, individualisiertes Intervall <p>Die Probanden wurden insgesamt 26 Wochen (ca. 50 EDs) in der Studie mit Eftrenonacog alfa behandelt. Eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 100 I.E /kg wird intravenös über 10 (± 2) min verabreicht. Eine Probenahme zur Bestimmung des PK-Profiles findet über bis zu 336 Stunden (Tag 14) statt. Nach einer Washout-Phase von mindestens 336 Stunden, wird die PK-Bestimmung wiederholt.</p> <p>Nach der PK-Bestimmung werden die Probanden initial entweder mit 100 I.E /kg alle 10 Tage oder einem individuell aus der PK-Bestimmung abgeleiteten Intervall</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelt, dass so ausgerichtet ist, dass ein Ziel-Talspiegel von 1-3 % oberhalb des Baseline-Wertes für bis zu 50 EDs nicht unterschritten wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 3: Bedarfsbehandlung Probanden in Gruppe 3 bekommen nach Bedarf Eftrenonacog alfa für bis zu 52 (± 1) Wochen. • Gruppe 4: Perioperatives Management Je nach Bedarf wurde für das perioperative Management eine Dosis von 40 – 100 I.E /kg Eftrenonacog alfa verabreicht
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte beinhalten klinisch bemerkbare Änderungen im Vergleich zum Baseline-Wert bei Laborwerten und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen inklusive der Bildung von Hemmkörpern. • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Anzahl an Blutungsepisoden (spontan und traumatisch) mit Eftrenonacog alfa pro Patient und annualisiert über die Studiendauer (Vergleich zwischen den Gruppen 1, 2 versus Gruppe 3) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei Blutungsepisoden unter Verwendung der 4-Punkte-Skala für das Ansprechen bei Blutungen • Eftrenonacog alfa -Verbrauch pro Patient und Jahr • Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa durch den Arzt, Verwendung einer 4-Punkte-Skala • Dosis/Injektion in Gruppe 1 • Dosisintervall für Patienten in Gruppe 2 • Die Anzahl von annualisierten spontanen Blutungsepisoden (Gelenk, Gewebe, Muskel) pro Patient. • Die Anzahl von annualisierten Gelenkblutungen (spontan und traumatisch) pro Patient. • Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zur Blutungsepisode • Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die benötigt wird, um eine Blutung zu stoppen (Gelenk, Gewebe, Muskel) • Lebensqualität (QoL) gemessen mit Haem-A-QoL Fragebögen in Gruppe 1 und 2 <p><i>Gruppe 4 (Perioperatives Management)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg • Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chirurgischen Eingriffes benötigt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffs • Anzahl an benötigten Transfusionen während des chirurgischen Eingriffs <p><i>Sequential PK-Subgruppe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität/Konzentration (A_{\max}/C_{\max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Verteilungsvolumen (V_d) • Fläche unter der Kurve (AUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • In-vivo-Recovery (Wiederfindungsrate) • Inkrementelle Recovery (berechnet aus der FIX-Recovery/ Eftrenonacog alfa-Konzentration-Daten) • Zeit bis zum Erreichen einer Aktivität von 1 % über dem Baseline-Wert • Clearance (CL)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da die Größe der Hämophilie-B-Patientenpopulation sehr eingeschränkt ist, ist die Anzahl der für eine Studie zur Verfügung stehenden Patienten auch entsprechend klein. Deswegen basiert die Fallzahl mehr auf klinischen als auf statistischen Überlegungen und bezieht sich auf die CPMP-Leitlinien (CPMP/BPWG/1561/99; 2000) und dem Ansatz genug Patienten in die Studie einzuschließen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa valide bewerten zu können. Auf dieser Basis werden ca. 100 Patienten eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine initiale Interimsanalyse der Inzidenzrate an Patienten mit Hemmkörpern war geplant für den Zeitpunkt, wenn 34 Probanden 50 EDs erreicht haben und auf Hemmkörper getestet worden sind. Wenn in der initialen Interimsanalyse kein Proband positiv auf einen Hemmkörper getestet wird, wird die Studie gestoppt. Wenn 1 Proband einen Hemmkörper aufweist, wird eine zweite Interimsanalyse durchgeführt, wenn 53 Probanden 50 EDs erreicht haben und auf Hemmkörper getestet worden sind.</p> <p>Die Analyse wird durch das DSMC begutachtet und Empfehlungen über die weitere Studiendurchführung werden ebenfalls durch das DSMC gegeben.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte nicht randomisiert. Daher können keine Angaben zur Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung gemacht werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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	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?	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	Primärer Endpunkt Die Anzahl an Durchbruchblutungen (spontan und traumatisch) unter Eftrenonacog alfa-Behandlung pro Patient wird annualisiert, nach Behandlungsregime dargestellt und zwischen den beiden Prophylaxe-Behandlungsregimen (Gruppe 1 und Gruppe 2) und der Bedarfsbehandlung (Gruppe 3) verglichen. Dabei wird die absolute Anzahl der Blutungsepisoden für jeden Probanden in den Therapiearmen 1 und 2 von der ersten Eftrenonacog alfa-Dosis nach der initialen PK-Messung an ermittelt (Blutungen während der PK-Bestimmung werden nicht gezählt); für Probanden in Gruppe 3 startet die Erfassung der Blutungsepisoden an Tag 0 der Studie und endet bei Studienende. Daten werden eines chirurgischen Eingriffs werden aus der Analyse ausgeschlossen. Für den Vergleich der Blutungsraten in Gruppe 1 und 2 gegenüber Gruppe 3 wird ein Poisson-Regressionsmodell ohne Überverteilung verwendet. Es wird ein hierarchisches, Step- Down-Verfahren angewendet, um den Einfluss multiplen Testens zu kontrollieren, d. h.: Der erste Vergleich ist der Vergleich der jährlichen Blutungsraten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen Gruppe 1 (Prophylaxe, wöchentliches Intervall) und Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung). Wenn dieser Test keinen signifikanten Unterschied zum 5%-Niveau (zweiseitig) ergibt, werden keine weiteren Tests auf Signifikanz durchgeführt und die Studie wird gewertet als nicht geeignet einen Unterschied zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung zu zeigen.</p> <p>Wenn der erste Test einen signifikanten Unterschied ergibt, so ist dies ausreichend um die Überlegenheit einer wöchentlichen Prophylaxe gegenüber einer reinen Bedarfsbehandlung zu zeigen. In dem Fall wird in einem weiteren Schritt ein Vergleich der jährlichen Blutungsraten in Gruppe 2 (Prophylaxe, individualisiertes Intervall) gegenüber Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung) verglichen.</p> <p>Wenn dieser Test einen signifikanten Unterschied zum 5%-Niveau (zweiseitig) ergibt, gilt die Überlegenheit der Prophylaxe mit individualisiertem Dosierungsintervall gegenüber einer reinen Bedarfsbehandlung als belegt. Anderenfalls hat nur die Prophylaxe mit dem festgelegten einwöchigen Intervall die Überlegenheit gezeigt.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch nach Behandlungsregime dargestellt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Deskriptive Analyse und tabellarische Darstellung.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>In der Studie B-LONG war geplant die ABR zusätzlich zur Gesamtpopulation unterteilt nach folgenden Merkmalen darzustellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgegangenes Therapieregime • Krankheitsschwere • Gelenkbeteiligung • Alter <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach folgenden Merkmalen differenziert dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI • HIV/HCV-Status • Region
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	<p>Es wurden keine Patienten randomisiert. In die Studie wurden insgesamt 123 Patienten eingeschlossen.</p> <p><i>Gruppe 1(wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a) 63 wurden in diese Gruppe aufgenommen (22 davon in die Subgruppe „Sequential Prophylaxis“) b) 61 erhielten tatsächlich die geplante Behandlung (1 Patient erhielt nicht Eftrenonacog alfa, 1 Patient nur eine Dosis) c) 61 Patienten wurden in die Analyse des primären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden	<p>Zielkriteriums eingeschlossen</p> <p><i>Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall))</i></p> <p>a) 29 wurden in diese Gruppe aufgenommen</p> <p>b) 26 erhielten tatsächlich die geplante Behandlung (2 Patienten erhielten eine alternative Formulierung von Eftrenonacog alfa, 1 Patient nur eine Dosis)</p> <p>c) 26 Patienten wurden in die Analyse des primären Zielkriteriums eingeschlossen</p> <p><i>Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung)</i></p> <p>a) 27 wurden in diese Gruppe aufgenommen</p> <p>b) 27 erhielten tatsächlich die geplante Behandlung</p> <p>c) 27 Patienten wurden in die Analyse des primären Zielkriteriums eingeschlossen</p> <p><i>Gruppe 4 (Perioperatives Management)</i></p> <p>a) 12 Patienten wurden aufgenommen (8 aus den Gruppen 1,2 und 3 und 4 weitere Patienten)</p> <p>b) Alle diese Patienten erhielten auch die geplante Intervention</p> <p>c) 12 Patienten wurden bei der Auswertung berücksichtigt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Gruppe 1(wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe)</i></p> <p>4 Patienten beendeten die Behandlung nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Patient zog die Einverständniserklärung zurück • 1 Patient brach die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab • 1 Patient war „lost to follow-up“ • Bei 1 Patient lag eine größere Protokollverletzung vor <p><i>Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall))</i></p> <p>2 Patienten beendeten die Behandlung nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Patient zogen die Einverständniserklärung zurück <p><i>Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung)</i></p> <p>1 Patienten beendete die Behandlung nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Patient brach die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab <p><i>Gruppe 4 (Perioperatives Management)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten beendeten die Behandlung
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum 22. Januar 2010 bis 19. Juli 2012 durchgeführt.
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.

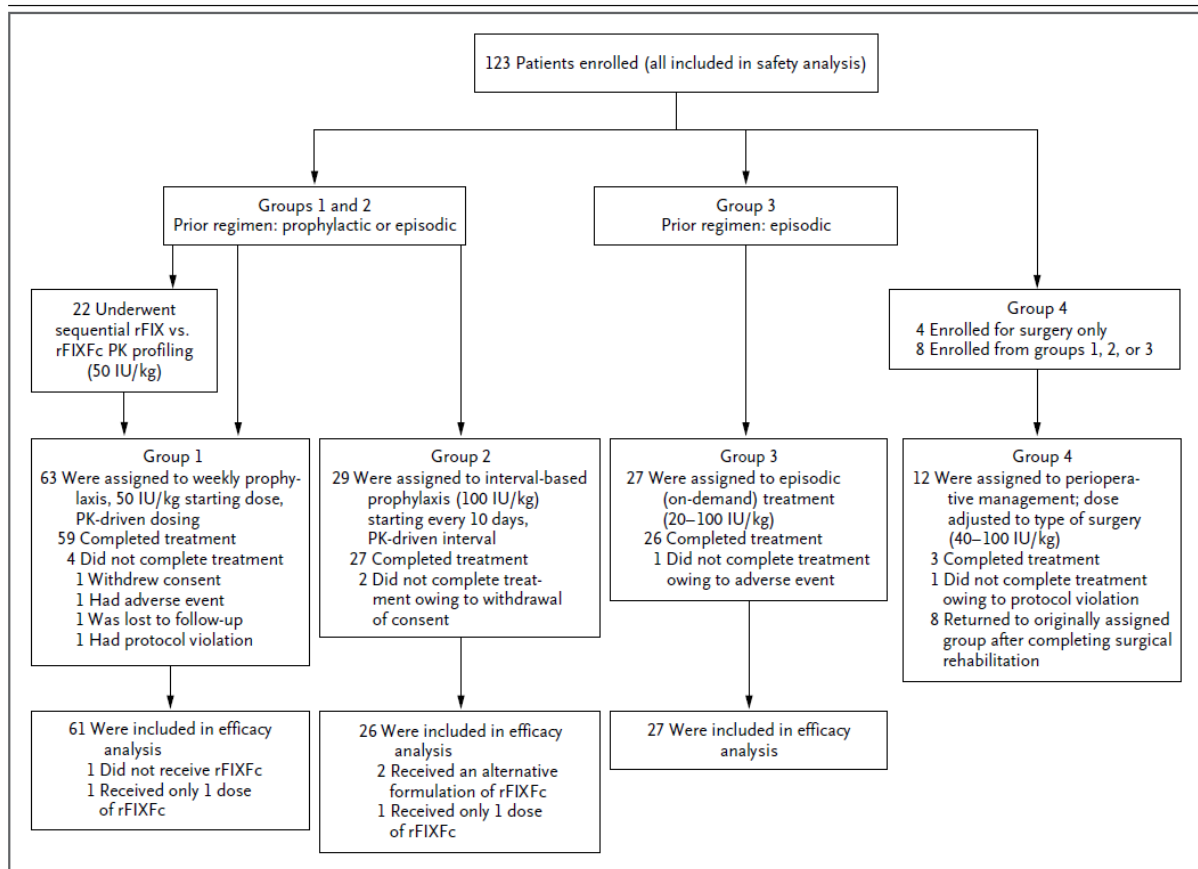


Abbildung 21: Patientenfluss in der Studie B-LONG (aus [58])

Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kids B-LONG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit von Eftrenonacog alfa in vorbehandelten pädiatrischen Patienten mit Hämophilie B <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa für die Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden+ • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Eftrenonacog alfa • Bewertung des Verbrauchs an Eftrenonacog alfa für eine effektive Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-label, Multizentrum-Studie, unkontrolliert (2 verschiedene Alterskohorten)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen (keine vollständige Listung aller Änderungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Fallzahl von 20 auf ca. 26, um sicherzustellen, dass pro Kohorte mindestens 10 Patienten die Studie beenden. • Entsprechend dem ursprünglichen Protokoll wurden Patienten als in die Studie eingeschlossen angesehen, wenn die Einverständniserklärung abgegeben war. Aber, Probanden, die zwar die Einverständniserklärung abgegeben haben, dann jedoch die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden abweichend nicht in die Datenbasis eingeschlossen. • Zeit zwischen der ersten und der zweiten Injektion für die Behandlung einer Blutungsepisode wurde als Endpunkt aufgenommen • Eine Sensitivitätsanalyse mit Bezug auf die PK-Parameter wurde hinzugefügt • Eine Stratifizierung der unerwünschten Ereignisse nach Subgruppe (Alter und Region) wurde hinzugefügt. • Ein Vergleich der annualisierten Blutungsraten vor der Studie und in der Studie wurde mit aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit eines Elternteils oder gesetzlichen Vormundes das Ziel und die Risiken der Studie zu verstehen und Unterzeichnung einer entsprechenden Einverständniserklärung und Vorhandensein von Authorisierungen, die durch lokale Gesetzgebungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gefordert waren (z. B. <i>Protected Health Information</i>).</p> <p>Wenn möglich, sollte auch der Proband selbst sein Einverständnis geben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich, < 12 Jahre alt, mindestens 13 kg schwer • Schwere Hämophilie B definiert als ≤ 2 I.E./dl (≤ 2 %) endogener FIX-Aktivität (entweder medizinischer Bericht oder Dokumentation des Vorliegens eines Genotyps, von dem bekannt ist, dass er schwere Hämophilie B verursacht). • Es musste sich um einen vorbehandelten Patienten handeln (PTP), der mindestens 50 EDs entweder eines rekombinanten oder eines aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparats in der Vergangenheit erhalten hat (Behandlung mit gefrorenem Frischplasma darf in die Berechnung der EDs nicht mit einfließen). • Wenn der Nachweis auf HIV-Antikörper positiv sein sollte, muss die Viruslast < 400 Kopien/ml betragen, die CD4 Zahl ≥ 200 Zellen/μL und die Blutplättchenzahl ≥ 100.000 Zellen/μL. • Keine Vorgeschichte oder aktuell detektierbarer Hemmkörper, dies umfasste das Folgende: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 2 negative Hemmkörpertests vom berichtenden Labor UND/ODER ○ Normalwerte der Recovery-Tests für die ersten 50 EDs mit FIX-Präparaten UND ○ Abwesenheit von klinischen Zeichen eines verminderten Ansprechens auf FIX <p>Der historische negative Hemmkörpertest wurde über den Bethesda-Wert des lokalen Labors für einen positiven Hemmkörper (d. h. gleich oder über der Erfassungsgrenze) definiert. Hemmkörpern in der Familienvorgeschichte führten nicht zu einem Ausschluss des Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine messbare Hemmkörperaktivität zum Screening-Zeitpunkt, gemessen mit der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays, durchgeführt im zentralen Labor. • Bereitschaft und Fähigkeit des Elternteils oder gesetzlichen Vormundes sich im Gebrauch des elektronischen Patiententagebuchs schulen zu lassen und dieses auch über die Studie hinweg zu verwenden. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gerinnungsstörungen zusätzlich zu Hämophilie B • Vorheriges Auftreten von Anaphylaxie assoziiert mit einer Einnahme von Faktor FIX oder intravenösen Immunglobulinen • Aktive Nierenerkrankung (Entscheidung des Prüfarztes und anhand medizinischer Berichte) • Aktive Lebererkrankung (Entscheidung des Prüfarztes)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und anhand medizinischer Berichte)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Proband für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht. • Gleichzeitige systemische Behandlung mit einem immunsuppressiv wirkenden Arzneimittel innerhalb der letzten 12 Wochen vor Eintritt in die Studie (Ausnahmen: inhalative Steroide für die Behandlung von Asthma oder akuten allergischen Episoden und Routineimpfungen) • Aktuelle Teilnahme (innerhalb der vergangenen 30 Tage) an irgendeiner weiteren klinischen Studien mit anderen Prüfpräparaten. • Operative Eingriffe innerhalb von 30 Tagen unmittelbar vor der Screening-Visite (Terminverschiebung und nachfolgendes Screening ist jedoch möglich)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 16 Studienzentren in insgesamt 6 Ländern durchgeführt: Australien, Irland, Niederlande, Südafrika, Vereinigtes Königreich, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (Start mit 50-60 I.E /kg, Maximum 100 I.E /kg, maximal 2x pro Woche), n = 30 Dosierung nach Bedarf für das perioperative Management</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Hemmkörpern <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen pro Patient • Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (4-Punkte-Bewertungsskala) • Totaler annualisierter Verbrauch für die Prophylaxe pro Patient • Totaler annualisierter Verbrauch für die Behandlung auftretender Blutungen pro Patient • Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zu einer Blutungsepisode • Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden <p><i>PK-Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität/ Konzentration (A_{\max}/C_{\max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Verteilungsvolumen (V_d)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fläche unter der Kurve, Dosis-angepasst (DNAUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • Inkrementelle Recovery (berechnet aus der FIX-Recovery/ Eftrenonacog alfa-Konzentration-Daten) • Clearance (CL)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. Item 3b: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit zwischen der ersten und der zweiten Injektion für die Behandlung einer Blutungsepisode wurde als Endpunkt aufgenommen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde mehr basierend auf klinischen als auf statistischen Überlegungen geplant. Die EMA-Guideline zur Durchführung von klinischen Studien mit Faktor-IX-Präparaten wurde dabei berücksichtigt. Ungefähr 26 Probanden (ca. 13 in jeder Alterskohorte) mussten mit Eftrenonacog alfa behandelt werden, so dass für mindestens 10 Probanden in jeder Alterskohorte (< 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre) eine Dosis von mindestens 50 EDs in der Studie und ausreichend FIX- und Eftrenonacog alfa-PK-Daten vorliegen würden. Die Planung kalkuliert eine Dropout-Rate von 20 % mit ein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die zwei Alterskohorten wurde eine Interimsanalyse der PK-Daten vorgenommen sobald auswertbare PK-Daten für mindestens 6 Probanden der Kohorte vorlagen und dann ein weiteres Mal, sobald alle PK-Daten von allen Probanden in beiden Kohorten vorlagen. Da die Interim-Analysen rein deskriptiver Natur waren (d. h. eine formale statistische Analyse wurde nicht durchgeführt), wurden keine Adjustierungen zur Kontrolle der Multiplizität vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
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. Die Studie war nicht randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	a) Die Probanden waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die 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	Da keine statistischen Tests geplant waren, sind generell die dargestellten Ergebnisse deskriptiver Natur. Die Daten sind nach Alterskohorte (< 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre) und für die Gesamtpopulation dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Studie Kids B-LONG war geplant die ABR zusätzlich zur Gesamtpopulation und den verschiedenen Alterskohorten unterteilt nach folgenden Merkmalen darzustellen: <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangenes Therapieregime • Krankheitsschwere • Gelenkbeteiligung
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) randomisiert wurden keine Patienten, in die Studie aufgenommen wurden 30 Patienten (jeweils 15 in den beiden Alterskohorten) b) alle eingeschlossenen Patienten (30) erhielten die geplante Behandlung c) alle 30 Patienten sind in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alterskohorte < 6 Jahre <ul style="list-style-type: none"> • 15 Patienten wurden eingeschlossen • 13 Patienten (86,7 %) beendeten die Studie • 2 beendeten die Studien nicht plangemäß <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Lost to Follow-up

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Entscheidung des Arztes Alterskohorte 6 bis < 12 Jahre <ul style="list-style-type: none"> • 15 Patienten wurden eingeschlossen • 14 Patienten (93,3 %) beendeten die Studie • 1 beendeten die Studien nicht plangemäß <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Lost to Follow-up
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	06/2012 – 11/2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet.

a: nach CONSORT 2010.

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

Figure 2: Overview of Subject Disposition

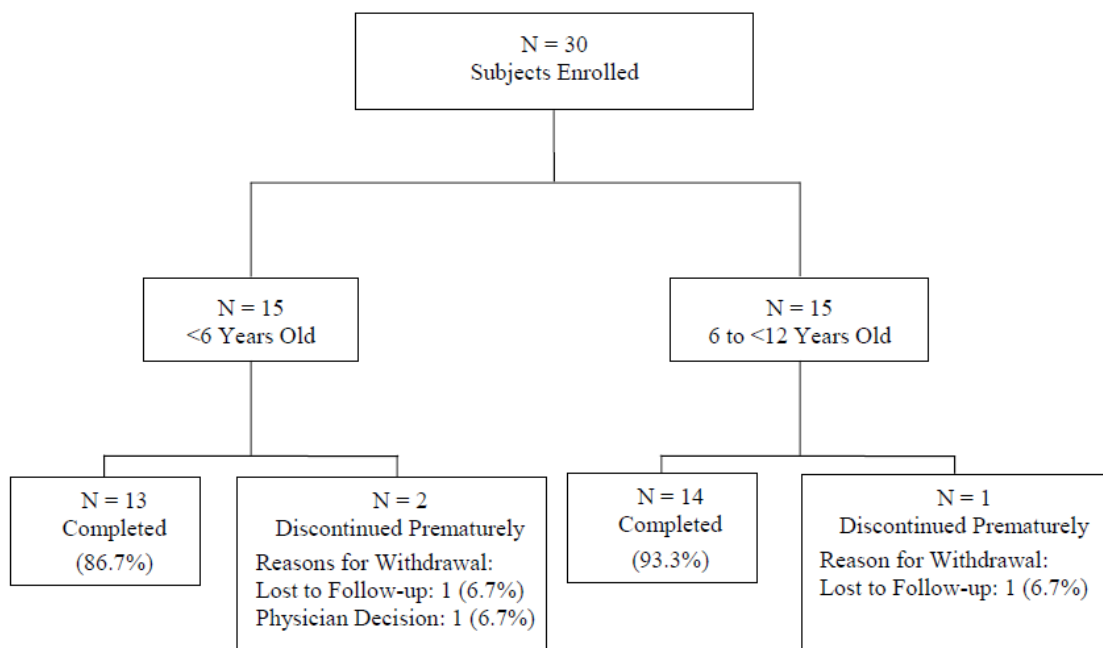


Abbildung 22: Patientenfluss in der Studie Kids B-LONG (aus [88])

Tabelle 4-198 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B-YOND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> Primäres Ziel der Studie ist die Bewertung der Langzeitsicherheit von Eftrenonacog alfa in Patienten mit Hämophilie B. <p>Sekundäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> Sekundäres Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie B.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-label, Multizentrum-Studie, unkontrolliert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Fähigkeit das Ziel und die Risiken der Studie zu verstehen und Fähigkeit eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben, sowie eine Autorisierung geschützte Gesundheitsinformationen in Übereinstimmung mit nationalen und lokalen Datenschutzregulierungen. Einverständnis der Eltern oder des Vormundes ist benötigt für Patienten unter 18 Jahren Patienten, die vormalig in den Studien B-LONG, Kids B-LONG oder einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestätigter Hemmkörper mit hohem Titer ($\geq 5,00$ BE/ml) Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie Unfähigkeit den Studienanforderungen nachzukommen Andere, nicht spezifizierte Gründe, dass nach Einschätzung des Prüfarztes der Patient für eine Aufnahme in die Studie nicht geeignet ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	47 Studienzentren in 18 Ländern haben teilgenommen (Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Indien, Irland, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Südafrika, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den	<ul style="list-style-type: none"> Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (alle Altersgruppen):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>ca. 20 I.E /kg – 100 I.E /kg alle 7 Tage. Die Dosierung basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individualisierte Prophylaxe (Intervall): ca. 100 I.E /kg alle 8 – 16 Tage oder zweimal pro Monat. Das Dosierungsintervall basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet • Modifizierte Prophylaxe: Wenn durch die beiden oben genannten Dosierungsmöglichkeiten eine optimale Prophylaxe des Patienten nicht erreicht werden konnte, konnte der Behandler das Dosierungsschema weiter anpassen. Eine solche Anpassung erforderte eine Konsultation des klinischen Monitors • Bedarfsbehandlung: Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Level zu wählen. <p>Patienten, die 12 Jahre alt oder älter waren, dürfen in der Studie nach Entscheidung des Arztes von einem prophylaktischen Therapieregime zu einer reinen Bedarfsbehandlung wechseln und umgekehrt. Patienten unter 12 Jahren bekommen ohne die Möglichkeit eines Wechsels ein Prophylaxe-Therapieregime verschrieben.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Hemmkörpern <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsrate • Annualisierte Rate an spontanen Gelenkblutungen • Expositionstage pro Patient und Jahr • Verbrauch als Gesamtdosis pro kg pro Patient und Jahr • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (4-Punkte-Bewertungsskala), jeweils durch den Patient und den Behandler <p><i>Major Surgery</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg • Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des chirurgischen Eingriffes benötigt wurden • Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffes • Anzahl an benötigten Transfusionen während des chirurgischen Eingriffes
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
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?	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	Alle Endpunkte wurden mit deskriptiver Statistik (Angabe von prozentualen Anteilen, Mittelwerten, Medianen,...) ausgewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine relevanten zusätzlichen Analysen durchgeführt.
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) in die Studie aufgenommen wurden 116 Patienten (23 Patienten aus der Studie Kids B-LONG und 93 Patienten aus der Studie B-LONG) b) 116 Patienten erhielten die geplante Behandlung c) Alle 116 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriterium (Hemmkörperbildung) berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Bei der Studie handelt es sich um eine laufende Studie. Von den pädiatrischen Patienten haben zum Zeitpunkt des Interimsberichts 2 die Studie beendet, kein Patient hat die Studie abgebrochen. Von den Patienten, die vormalig an der Studie B-LONG teilgenommen hatten, haben 18 die Studie beendet, 7 haben die Studie abgebrochen: Rücknahme der Einverständniserklärung (4 Patienten) Keine Wirksamkeit (1 Patient) „Lost to Follow-up“ (1 Patient) Andere Gründe (1 Patient)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	12/2011 – 10/2014 (Cut-off-Datum für den Interimsbericht)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet, der Interimsbericht ist planmäßig durchgeführt worden.
a: nach CONSORT 2010.		

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

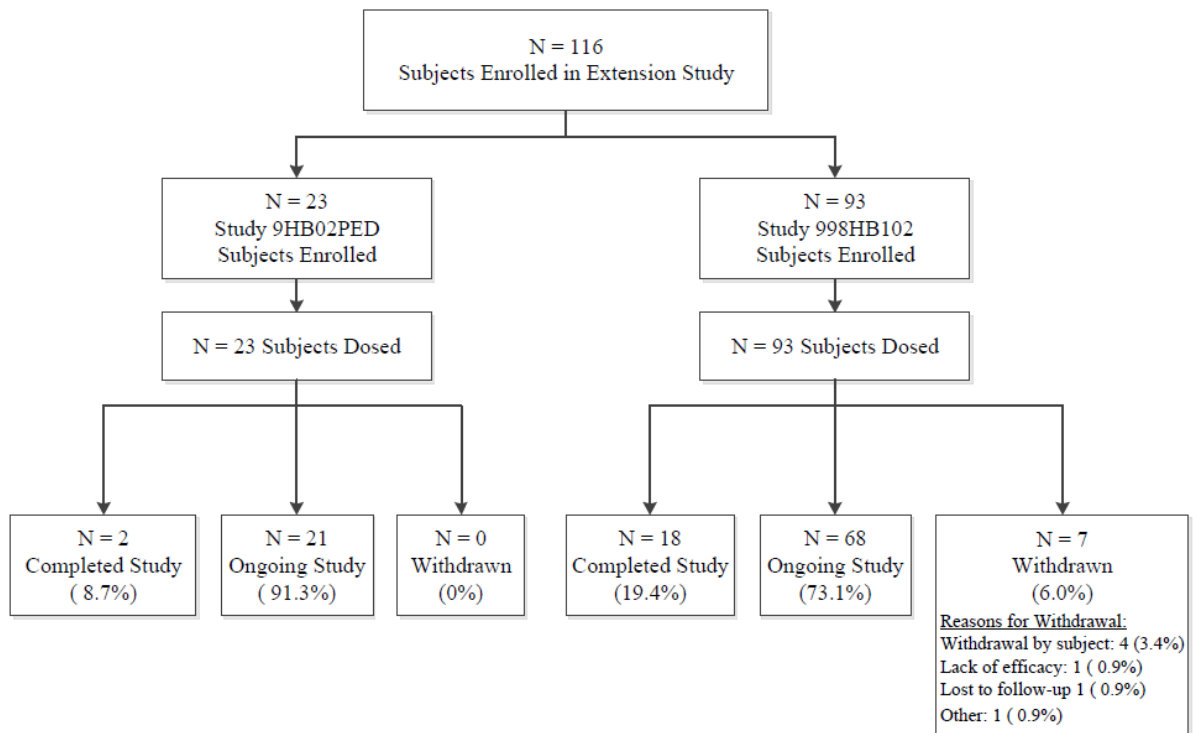


Abbildung 23: Patientenfluss in der Studie B-YOND

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 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-LONG

Studie: B-LONG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (inklusive aller Appendices)	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht B-LONG
Veröffentlichte Ergebnisse auf clinicaltrials.gov	<ul style="list-style-type: none"> • B-LONG Studienergebnisse auf clinicaltrials.gov
Studienpublikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Powell et al. 2013 • Powell et al. 2015a • Powell et al. 2015b

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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Es handelt sich nicht um eine kontrollierte Interventionsstudie, die Behandlung in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen erfolgt nach verschiedenen Therapieregimes (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, individualisierte Prophylaxe (Intervall), Bedarfsbehandlung). Die Behandlungsgruppen wurden zeitlich parallel beobachtet.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienpopulation der Studie B-LONG ist repräsentativ für eine Population erwachsener und juveniler Hämophilie-B-Patienten. Dennoch zeigten sich Unterschiede bezüglich der vorherigen Therapie und den beobachteten annualisierten Blutungsraten vor Therapiebeginn. Der Einfluss auf das Studienergebnis ist unklar.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten in der Studie wurden bei auftretenden Blutungsepisoden mit Eftrenonacog alfa behandelt. Zwischen den Blutungsepisoden unterschieden sich die Therapieregime:

- Gruppe 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe
- Gruppe 2: Individualisierte Prophylaxe (Intervall)
- Gruppe 3: Ausschließlich Bedarfsbehandlung

Die Verteilung in die drei Therapiearme erfolgt unter anderem deswegen nicht randomisiert, weil sich einige Patienten durch die häufigen Injektionen stark belastet fühlen und zu einer Prophylaxe-Behandlung nicht bereit sind. Diese Patienten bezüglich ihrer Behandlung zu verblinden würde bedeuten, diese einer Dummy-Injektion auszusetzen, was mit Einverständnis der Patienten kaum möglich wäre. Ähnliches gilt für die individuelle Anpassung von Injektionsintervallen in Gruppe 2, eine Kombination mit einer fiktiven wöchentlichen intravenösen Applikation ist nicht realisierbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

s. o.

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, eine Einstufung entfällt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Annualisierte Blutungsraten (ABR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.**Endpunkt: Faktor-IX-Verbrauch und Dosierungsintervall**

Der Verbrauch an Gerinnungsfaktorpräparat und das Dosierungsintervall sind zwei Facetten, die abhängig vom betrachteten Dosierungsregime (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe oder individualisierte Prophylaxe (Intervall)) mögliche individuelle Anpassungen an das Therapieregime visualisieren. Beide Aspekte werden von den gleichen potenziell verzerrenden Faktoren beeinflusst und werden daher gemeinsam bewertet.

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich wird für diese Endpunkte nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.**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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich wird für diese Endpunkte nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Anzahl der Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Wirksamkeit im perioperativen Management**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Lebensqualität Haemo-QoL**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Lebensqualität Haem-A-QoL**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Änderung der körperlichen Aktivität (Aktivitätsveränderungen des Patienten)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Vergleich der PK-Parameter für Eftrenonacog alfa auf der einen Seite und BeneFIX[®] (Nonacog alfa) auf der anderen Seite erfolgt für die Sequential PK-Subgruppe direkt zu Beginn der Studie (startend an Tag 1), fehlende Werte gibt es nicht, so dass das ITT-Prinzip auf jeden Fall als adäquat umgesetzt gelten kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Pharmakokinetische Parameter**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Vergleich der PK-Parameter für Eftrenonacog alfa auf der einen Seite und BeneFIX[®] (Nonacog alfa) auf der anderen Seite erfolgt für die Sequential PK-Subgruppe direkt zu Beginn der Studie (startend an Tag 1), fehlende Werte gibt es nicht, so dass das ITT-Prinzip auf jeden Fall als adäquat umgesetzt gelten kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (inklusive Bildung von Hemmkörpern)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind das Safety-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.
Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja 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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-201 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kids B-LONG

Studie: Kids B-LONG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (inklusive aller Appendices)	Kids B-LONG Studienbericht
Ergebnisse, die im Studienregister clinicaltrials.gov veröffentlicht sind	Kids B-LONG Ergebnisse bei clinicaltrials.gov

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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige unkontrollierte Studie, die keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen untersucht. Die Ergebnisse sind jedoch auch differenziert nach den Alterskohorten < 6 Jahre und 6 – < 12 Jahre dargestellt. Diese beiden Alterskohorten wurden zeitlich parallel beobachtet.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

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:

Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Annualisierte Blutungsraten (ABR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Faktor-IX-Verbrauch und Dosierungsintervall

Das Dosierungsintervall in der Studie Kids B-LONG wird ausschließlich dargestellt, um die Adhärenz der Patienten in Bezug auf das Therapieregime mit wöchentlicher Applikation zu visualisieren. Das Verzerrungspotenzial wird gemeinsam mit dem Faktor-IX-Verbrauch bewertet, das gleichermaßen eine Aussage über die Durchführung der Therapie macht.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Anzahl der Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Wirksamkeit im perioperativen Management**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Lebensqualität CHO-KLAT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Lebensqualität EQ-5D-Y**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Änderungen in der körperlichen Aktivität (Aktivitätsveränderungen des Patienten)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Pharmakokinetische Parameter**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (inklusive Bildung von Hemmkörpern)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind für das Safety-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.
Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-202 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-YOND

Studie: B-YOND

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Interims-Studienbericht der Studie B-YOND	B-YOND Studienbericht (Interim)

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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine Studie mit mehreren Behandlungsgruppen (Therapieregimes und Altersgruppen) jedoch nicht mit aktivem Komparator. Die verschiedenen Behandlungsgruppen werden zeitlich parallel beobachtet.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die B-YOND-Studie ist die Extensionsstudie der beiden pivotalen Phase-III-Studien B-LONG und Kids B-LONG. Die Aufteilung in die unterschiedlichen Alterskohorten wurde nicht aufgebrochen. Die Patienten konnten in der Studie entweder mit wöchentlicher dosis-optimierter Prophylaxe, individualisierter Prophylaxe (Intervall), modifizierter Prophylaxe oder nach Bedarf behandelt werden. Je nach Alter der Patienten war ein Wechsel der Patienten von einem zu einem anderen Therapieregime möglich, eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen ist damit nicht mehr gegeben.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Extensionsstudie einer nicht verblindeten Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Extensionsstudie einer nicht verblindeten Studie.

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.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Annualisierte Blutungsraten (ABR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Faktor-IX-Verbrauch und Dosierungsintervall

Der Verbrauch an Gerinnungsfaktorpräparat und das Dosierungsintervall sind zwei Facetten, die abhängig vom betrachteten Dosierungsregime (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, individualisierte Prophylaxe (Intervall) oder modifizierte Prophylaxe) mögliche individuelle Anpassungen an das Therapieregime visualisieren. Beide Aspekte werden von den gleichen potenziell verzerrenden Faktoren beeinflusst und werden daher gemeinsam bewertet.

Bei den jüngeren Patienten (< 6 Jahre), für die in der B-YOND-Studie ein Therapieregime mit wöchentlicher Dosierung vorgegeben war und bei allen anderen Patienten mit wöchentlicher Prophylaxe-Dosierung, kann man über das mediane Dosierungsintervall Aussagen über die Therapieadhärenz ableiten.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Anzahl der Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Patientenfluss ist transparent. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Wirksamkeit im perioperativen Management**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (inklusive Bildung von Hemmkörpern)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch Behandler der Studie waren verblindet. In allen Studienarmen erfolgte eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Patientenfluss ist transparent. Ein statistischer Vergleich zwischen zwei Gruppen wird für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, eine Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Raten an fehlenden Werten zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen kann damit ausgeschlossen werden.

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:

Nicht auszufüllen, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
