

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2016

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis | 2 |
| Tabellenverzeichnis..... | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 5 |
| Hintergrund..... | 7 |
| 1 Einführung..... | 8 |
| 2 Nutzenbewertung | 9 |
| 2.1 Fragestellung..... | 9 |
| 2.2 Zulassungsbegründende Studien..... | 9 |
| 2.3 Liste der verwendeten Quellen..... | 9 |
| 2.4 Studiencharakteristika..... | 9 |
| 2.4.1 Beschreibung der Studie 2004..... | 11 |
| 2.4.2 Beschreibung der Studie 3001..... | 14 |
| 2.4.3 Beschreibung der Studie 3002..... | 18 |
| 2.4.4 Beschreibung der Studie 3003..... | 21 |
| 2.4.5 Historische Kontrollen..... | 22 |
| 2.5 Endpunkte und statistische Methoden..... | 27 |
| 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte | 27 |
| 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene | 28 |
| 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz..... | 28 |
| 2.5.4 Statistische Methoden | 34 |
| 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 38 |
| 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation | 38 |
| 2.6.2 Mortalität | 43 |
| 2.6.3 Morbidität..... | 43 |
| 2.6.4 Lebensqualität..... | 49 |
| 2.6.5 Sicherheit | 50 |
| 3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen | 53 |
| 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Albutrepenonacog alfa..... | 53 |
| 3.2 Design und Methodik der Studien..... | 53 |
| 3.3 Wirksamkeit | 55 |
| 3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit | 56 |
| 3.4 Lebensqualität..... | 56 |
| 3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität..... | 57 |

| | |
|---|----|
| 3.5 Sicherheit..... | 57 |
| 3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit..... | 58 |
| 4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 59 |
| 5 Zusammenfassung der Bewertung | 60 |
| Referenzen..... | 62 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Kurzübersicht zu den Studien 2004, 3001, 3002 und 3003 | 10 |
| Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 2004 (Altersklasse 12–65 Jahre) | 11 |
| Tabelle 3: Charakterisierung der Studienmedikation in Studie 2004 | 13 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der Studie 3001 (Altersklasse 12–65 Jahre) | 14 |
| Tabelle 5: Charakterisierung der Studienmedikation in Studie 3001 | 17 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der Studie 3002 (Altersklasse < 12 Jahre) | 18 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Studienmedikation in Studie 3002 | 20 |
| Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur historischen Kontrolle | 22 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der identifizierten Studien zu den in Deutschland zugelassenen FIX-Produkten | 24 |
| Tabelle 10: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte | 27 |
| Tabelle 11: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Mortalität | 28 |
| Tabelle 12: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität | 28 |
| Tabelle 13: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität | 30 |
| Tabelle 14: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit | 32 |
| Tabelle 15: Betrachtete Studienpopulationen | 35 |
| Tabelle 16: Allgemeine Angaben zu den Studien 2004, 3001 und 3002 | 38 |
| Tabelle 17: Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen (Safety Population) | 40 |
| Tabelle 18: Begleitmedikation, die ≥ 15 % der Patienten in einem Studienarm erhalten haben | 43 |
| Tabelle 19: Auftreten von Blutungen unter Prophylaxe in den Studien 2004 und 3001 (Patienten im Alter von 12–65 Jahre) | 46 |
| Tabelle 20: Annualisierte Blutungsraten unter Prophylaxebehandlung mit Albutrepenonacog alfa in den Studien 2004 und 3001 (Efficacy Population) | 47 |
| Tabelle 21: Auftreten von Blutungen unter Prophylaxe in der Studie 3002 (Patienten < 12 Jahre, Efficacy Population) | 48 |
| Tabelle 22: Annualisierte Blutungsraten unter Prophylaxebehandlung in Studie 3002 (Efficacy Population) | 48 |
| Tabelle 23: Ergebnisse zum Haemo-QoL (Transformierter Scale Score ¹) der Studie 3002 | 49 |
| Tabelle 24: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse in Studie 2004, 3001, 3002 und 300350 | |
| Tabelle 25: UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm | 51 |
| Tabelle 26: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der Studien | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| ABR | Annualisierte Blutungsrate |
| AsBR | Annualisierte Spontanblutungsrate |
| AUC | Area under the curve |
| BMI | Body Mass Index |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CHO | Chinesische Hamsterovarien |
| CONSORT | Consolidated standards of reporting trials |
| d | Tag |
| DCO | Data cut off |
| ED | Expositionstage |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FIX | Faktor IX |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| Haemo-QoL | Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire |
| HBV | Hepatitis B Virus |
| HCV | Hepatitis C Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| ICH | Intrakranielle Blutung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KG | Körpergewicht |
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MID | Minimal Important Difference |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl |
| NSAIDs | Non-steroidal anti-inflammatory drugs |
| PD | Pharmakodynamik |
| PK | Pharmakokinetik |

| | |
|--------|---|
| PT | Preferred Term |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| rIX-FP | Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse |
| SUE | Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se |
| TSS | Transformierter Scale Score des Haemo-QoL |
| UE | Unerwünschte/s Ereignis/se |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WFH | World Federation of Hemophilia |
| ZN | Zusatznutzen |

Hintergrund

Albutrepenonacog alfa ist zugelassen als Arzneimittel 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa in seiner Sitzung am 23.8.2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31.05.2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Hämophilie B

Hämophilie B ist eine Blutgerinnungsstörung, die durch das Fehlen bzw. die Inaktivität des essentiellen Blutgerinnungsfaktors IX (FIX) gekennzeichnet ist. Verursacht wird Hämophilie durch Mutationen im F9-Gen, dem für FIX codierenden Gen, auf dem X-Chromosom. Aufgrund rezessiver Vererbung tritt Hämophilie hauptsächlich bei Männern auf. Neben der Vererbung können Spontanmutationen zum FIX-Mangel führen [9,24]. Die Inzidenz der Hämophilie B wird mit etwa 1 von 20.000 männlichen Lebendgeburten weltweit beschrieben [12,24].

Der Schweregrad bzw. die Symptomatik der Erkrankung ist abhängig von der FIX-Restaktivität. Die schwere Hämophilie B wird laut World Federation of Hemophilia (WFH) definiert durch eine FIX-Restaktivität von $\leq 1\%$ und ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Blutungsneigung. Die Patienten weisen Spontanblutungen auf, die vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken auftreten können. Wiederholte Blutungen in dasselbe Gelenk können eine reaktive, chronische Synovitis, eine dadurch bedingte zunehmende Blutungsneigung und schließlich die Zerstörung des Gelenkes (hämophile Arthropathie) verursachen. Bei der mittelschweren Hämophilie B besteht eine FIX-Restaktivität von $> 1\%$ bis $\leq 5\%$. Die Blutungsneigung ist geringer. Bei Restaktivitäten $> 2\%$ werden Gelenkblutungen seltener beobachtet. Die milde Hämophilie B (FIX-Restaktivität von $> 5\%$ bis $\leq 40\%$) ist durch verlängerte Blutungszeiten bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen gekennzeichnet [24].

Die Behandlung der Hämophilie B erfolgt durch eine FIX-Substitutionstherapie [24]. Es stehen plasmatische sowie rekombinante FIX-Präparate zur Verfügung. Neben der akuten Behandlung der Blutungen (Bedarfsbehandlung) wird bei schwerer Hämophilie die FIX-Substitution zur Blutungsprophylaxe eingesetzt. Zur Prophylaxe müssen FIX-Präparate in der Regel zwei- bis dreimal pro Woche verabreicht werden, um eine Reduktion der Blutungsepisoden zu erreichen [9].

Als therapieassoziierte Komplikationen können Inhibitoren gegen FIX auftreten. Inhibitoren (Hemmkörper) im Kontext der Hämophilie beziehen sich auf IgG-Antikörper, die Blutgerinnungsfaktoren neutralisieren [24]. Bei etwa 5 % der Hämophilie-B-Patienten lassen sich Hemmkörper nachweisen [1]. Die Hemmkörperbildung tritt häufiger bei schwerer Hämophilie als bei leichten oder mittelschweren Formen auf. Bis zu 50 % der Patienten mit Hemmkörpern entwickeln schwere allergische Reaktionen, inklusive Anaphylaxien, auf die Faktor-IX-Gabe [24].

Albutrepenonacog alfa

Albutrepenonacog alfa gehört zu den rekombinanten Blutgerinnungsfaktoren. Albutrepenonacog alfa ist ein Fusionsprotein aus rekombinantem Humanalbumin und FIX, welches in einer Ovarial-Zelllinie des Chinesischen Hamsters hergestellt wird. Es soll durch eine vorübergehende Erhöhung des FIX-Plasmaspiegels Blutungen vorbeugen bzw. kontrollieren und eine längere Halbwertszeit im Blut als bisherige Präparate aufweisen [9].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden Patienten gemäß Zulassungsstatus eingeschlossen:

Albutrepenonacog alfa ist indiziert zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).

2.2 Zulassungsbegründende Studien

- CSL654_2004: A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B
- CSL654_3001: A Phase 2/3 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B (pivotal Studie)
- CSL654_3002: A Phase 3 Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B
- CSL654_3003: A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Albutrepenonacog alfa wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Albutrepenonacog alfa
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [9]
- Studienberichte inkl. Studienprotokolle und statistische Analysepläne der Studien CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_3002 [5,6,7]
- Kurzstudienbericht inkl. Studienprotokoll der Studie CSL654_3003 [4]

2.4 Studiencharakteristika

Die Bewertung des Zusatznutzens für Albutrepenonacog alfa basiert auf den zulassungsbegründenden Studien CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3002 und CSL654_3003 (im Folgenden Studie 2004, 3001, 3002 und 3003 genannt). Die pivotal Studie ist die Studie 3001, in der jugendliche und erwachsene Patienten untersucht wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kurzübersicht zu den Studien 2004, 3001, 3002 und 3003

| | Studie 2004 n=17 | Pivotal Studie 3001 n=63 | Pädiatrische Studie 3002 n=27 | Studie 3003 n=80 |
|--------------------------|---|---|---|---|
| Status | abgeschlossen | abgeschlossen | abgeschlossen | Rekrutierung |
| Design | Phase 1/2, zweiarmig, offen, multizentrisch | Phase 2/3, zweiarmig, offen, multizentrisch | Phase 3, einarmig, offen, multizentrisch | Phase 3b, vierarmig, offen, multizentrisch |
| Population | männliche Hämophilie-B-Patienten mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$ | | | |
| | 12–65 Jahre | 12–65 Jahre | < 12 Jahre | bis 70 Jahre |
| | vorbehandelt mit FIX-Produkten | vorbehandelt mit FIX-Produkten | vorbehandelt mit FIX-Produkten | <u>Arm 1+2:</u> Patienten aus Studie 3001, 3002 oder anderen Albutrepenonacog-alfa-Studien |
| | bisher keine Hemmkörperbildung | bisher keine Hemmkörperbildung | bisher keine Hemmkörperbildung | <u>Arm 3:</u> Patienten zw. 12–70 Jahre mit geplantem chirurgischen Eingriff; FIX-vorbehandelt; bisher keine Hemmkörper |
| | | | <u>Arm 4:</u> unbehandelte Patienten ≤ 18 Jahre (kein Patienteneinschluss zum DCO) | |
| Intervention | 1) Prophylaxe, n=13 2) nur Bedarfsbehandlung, n=4 | 1) Prophylaxe, n=40 2) nur Bedarfsbehandlung, n=23 | Prophylaxe, n=27, davon n=12 < 6 Jahre | Prophylaxe, bisher n=80 (geplant n=115) |
| Komparator | Keine ¹⁾ | | | |
| Primäre Endpunkte | therapieassoziierte UE; FIX- Hemmkörperbildung; Antikörperbildung gegen Albutrepenonacog alfa | Annualisierte Spontanblutungsrate während Bedarfsbehandlungsperiode im Vgl. zur Rate während Prophylaxe-Periode; FIX-Hemmkörperbildung | PK-Parameter; FIX-Hemmkörperbildung | PK-Parameter; FIX-Hemmkörperbildung |
| Beobachtungszeit | Spanne: • Prophylaxe: 9–11 Monate • Bedarf: 4–6 Monate | Median: • Arm 1: 20 Monate • Arm 2: 14 Monate | Median: 13 Monate | Geplant ca. 3 Jahre aktueller DCO ²⁾ : MW 6,8 Monate |

¹⁾ Der pU legt im Modul 4 seines Dossiers zur Nutzenbewertung einen Vergleich mit historischen Kontrollen vor.

²⁾ Interimsanalyse zum Datenschnitt 09.01.2015

Abkürzungen: DCO: data cut off; ED: Expositionstage; FIX: Faktor IX; KG: Körpergewicht; n: Anzahl; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: Obergrenze des Normalbereichs

Die Studien 2004, 3001 und 3002 werden hinsichtlich ihres Designs, inklusive der Interventionen in den Kapiteln 2.4.1–2.4.3 charakterisiert. Die Studie 3003, für die nur eine Zwischenauswertung

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Albutrepenonacog alfa

zu Sicherheitsendpunkten (Datenschnitt: 9. Januar 2015) sowie zu Blutungsraten von Kindern < 12 Jahre bei einem 14-tägigen Behandlungsintervall (Datenschnitt: 28. Juli 2015) vorliegt, wird als supportive Studie ergänzend für die Nutzenbewertung herangezogen (Kapitel 2.4.4).

2.4.1 Beschreibung der Studie 2004

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 2004 (Altersklasse 12–65 Jahre)

| Charakteristikum | Studie 2004 |
|-------------------|---|
| Design | <p>Die Studie 2004 ist eine offene, zweiarmige (ohne Komparator), multizentrische Phase-1/2-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa bei 12–65-jährigen Patienten mit schwerer Hämophilie B¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Untersuchung der prophylaktischen Behandlung mit 15–35 I.E./kg Körpergewicht (KG) alle 7 Tage über mindestens 20 Wochen, Dosisanpassungen waren möglich bis 75 I.E./kg KG • Arm 2: Untersuchung der Bedarfsbehandlung mit mindestens 25 I.E./kg KG über 20 Wochen <p>Die Zuteilung zur Prophylaxe- oder Bedarfsbehandlung erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>Die Studie umfasste eine Screening-Phase, eine PK-Phase und eine Behandlungsphase.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • männliche Patienten • 12–65 Jahre • dokumentierte schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$)¹⁾ oder entsprechender Nachweis zum Zeitpunkt des Screenings durch das Zentrallabor • mindestens 150 vorangegangene Expositionstage (ED) mit FIX-Präparaten • keine Ausbildung von Hemmkörpern gegenüber FIX-Produkten, keine Ausbildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bekannte Überempfindlichkeit (allergische Reaktion oder Anaphylaxie) gegenüber FIX-Produkten oder Hamsterproteinen • bekannte andere angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen • gegenwärtige i.v.-Behandlung mit immunmodulierenden Arzneimitteln (Immunglobuline, systemische Kortikosteroide) • Thrombozytenzahl < 100.000/μl bei Screening • HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl < 200/mm^3 • bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Studienvisite • lebensbedrohliche Blutungen (einschließlich Blutungen des Zentralnervensystems, des Gastrointestinaltraktes, des Halses/Rachen oder schwere trauma-induzierte Blutungsepisoden) oder größere Operation innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Anwendung einer Prüfmedikation außer Albutrepenonacog alfa innerhalb 4 Wochen vor der ersten Gabe von Albutrepenonacog alfa im Rahmen der Studie • gegenwärtige entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten • geplante größere chirurgische Eingriffe während der Studiendauer <p><u>Patienten im Bedarfsbehandlungsarm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weniger als 12 bzw. 6 behandlungsbedürftige Blutungsepisoden innerhalb der |

| Charakteristikum | Studie 2004 |
|--|--|
| | letzten 6 bzw. 3 Monate |
| Interventionen und Studiengröße | <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe-Behandlung mit Albutrepenonacog alfa: n=13 • Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa: n=4 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer: <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase: ≤ 1 Monat • PK-Phase: 1–2 Wochen • Behandlungsphase: ≥ 20 Wochen |
| | Ort der Durchführung <ul style="list-style-type: none"> • Bulgarien und Israel Zeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 17. Juli 2011 • Studienende: 28. Juni 2012 |
| Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | Primäre Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit therapieassoziierter UE • Auftreten von Hemmkörpern gegen FIX • Auftreten von Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> • PK: AUC_{0-t}, t_{1/2}, IR (Zeitfenster: 30 Minuten), Clearance • Anzahl der Blutungsepisoden bei Patienten im Prophylaxe-Arm in der Per-Protocol-Population Weitere Informationen <ul style="list-style-type: none"> • Albutrepenonacog-alfa-Verbrauch während der letzten 12 Wochen im Vergleich zum FIX-Verbrauch während der 12 Wochen vor Screening • Anteil der Patienten des Prophylaxe-Arms, die zu Studienende (Woche 20) die wöchentliche Prophylaxe erhielten • Albutrepenonacog-alfa-Verbrauch per Infusion während der wöchentlichen Prophylaxe-Behandlung zu Studienende • Annualisierte Anzahl an Spontanblutungsepisoden pro Patient unter Prophylaxe und unter Bedarfsbehandlung • Zeit zwischen letzter Infusion und Blutungsbeginn • Anteil der Blutungsepisoden, die zum Erreichen der Hämostase 1, 2 oder > 2 Albutrepenonacog-alfa-Infusionen benötigten • <i>Investigator's overall clinical assessment</i>: klinische Einschätzung der hämostatischen Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden gemessen auf einer Ordinalskala durch den Prüfarzt • Weitere Sicherheitsendpunkte Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht): <ul style="list-style-type: none"> • keine |
| Subgruppenanalysen | keine |

¹⁾ Die Leitlinie der WFH definiert Hämophilie B mit FIX-Aktivität < 1 % als schwer und mit FIX-Aktivität 1–5 % als mittelgradig [24].

Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Faktor IX; KG: Körpergewicht; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; WFH: World Federation of Hemophilia

Protokolländerungen

Im Verlauf der Studie 2004 wurde das Studienprotokoll (Version 1.0 vom 21. Dezember 2010) zweimal geändert. Wesentliche Veränderungen sind im Folgenden dargestellt:

Amendment 1 vom 11. Mai 2011:

- Klarstellungen:
 - Ein Patient muss von der Studie ausgeschlossen werden, wenn eine lebensbedrohliche Blutungsepisode auftritt, sofern er nicht den Anforderungen im Abschnitt 7.5 entspricht (Albutrepenonacog-alfa-Exposition für mindestens 3 Monate oder erfolgreiche Behandlung einer Blutungsepisode oder erfolgreiche Behandlung von 10 Blutungsepisoden zusammen über alle Studienpatienten).
 - Ein schweres Blutungsereignis ist definiert als eine Blutung, für die eine Behandlungsempfehlung durch den behandelnden Arzt in einem Hämophiliezentrum erforderlich ist.
 - Die Verwendung eines anderen Prüfpräparates mit Ausnahme von FIX-Präparaten innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Albutrepenonacog-alfa-Dosis ist ein Ausschlusskriterium.
 - Ein Blutungsereignis, das als Ergebnis des unveränderten, bereits vorhandenen Hämophilie-Zustandes auftritt, soll nicht als ein UE dokumentiert werden.

Amendment 2 vom 13. Oktober 2011:

- Erhöhung der Patientenzahl von ca. 15 auf ca. 20 (bis zu 22 Patienten)
- Klarstellung:
 - Die Einschätzung des Schmerzverhaltens und/oder der Verbesserung der Blutungsanzeichen erfolgt alle 8 h nach der ersten FIX-Infusion zur Behandlung einer Blutung während der ersten 24 h. Die Zeitpunkte 16 h und 24 h nach Infusion sind optional. Der Algorithmus in Abschnitt 8.4.2.2 soll vom Prüfarzt bei der Bewertung der Blutungen beachtet werden.
 - Alle UE vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zur letzten Studiervisite werden in den Originaldokumenten sowie in den eCRF dokumentiert. In der Anamnese sollten keine UE verzeichnet werden.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienmedikation in Studie 2004

| Intervention |
|--|
| Albutrepenonacog alfa i.v. (Infusionsrate: ca. 250 I.E./min (Gesamtinfusionszeit: 5–15 min) |
| Interventionsarm 1: Prophylaxe <ul style="list-style-type: none"> • Wöchentlich 15–35 I.E./kg KG über \geq 20 Wochen • Dosisanpassung bis \leq 75 I.E./kg KG möglich, um FIX-Aktivität $>$ 1 % zu erhalten; wenn nötig Verkürzung des Behandlungsintervalls bei Beibehaltung der max. Dosis von \leq 75 I.E./kg KG • Wenn erforderlich: zusätzlich Bedarfsbehandlung¹⁾ |
| Intervention 2: Bedarfsbehandlung von Blutungen¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> • Bei Bedarf \geq 25 I.E./kg KG; maximal 75 I.E./kg KG; Bedarfsbehandlungsperiode \geq 20 Wochen |

| |
|--|
| <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>-</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation ²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutprodukte (Vollblut, Erythrozyten, gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitate oder Thrombozyten) und FIX-Konzentrate nach Ermessen des Prüfarztes • Einsatz von NSAIDs (mit Ausnahme der selektiven COX-II-Inhibitoren) nur mit Vorsicht aufgrund ihres Effektes auf die Blutgerinnung. Wenn möglich, sollten alternative Arzneimittel zur Schmerzlinderung, wie Paracetamol, verwendet werden. |
|--|

¹⁾ Dosisberechnung basierend auf PK-Profil des Patienten gemäß Richtlinien der WFH, 2005 oder lokalen Standards. Formel: benötigte FIX I.E. = KG (kg) * erwünschter Anstieg im FIX gemäß WFH (% oder I.E./dl) * Reziproke der beobachteten Incremental Recovery (I.E./kg pro I.E./dl)

²⁾ Als Begleitmedikation werden die Medikamente verstanden, die der Patient an Tag 1 genommen hat und deren Einnahme während der Studie fortgeführt wurde. Die Begleitmedikation wurde im eCRF dokumentiert.

Abkürzungen: d: Tage; KG: Körpergewicht; i.v.: intravenös; WFH: World Federation of Hemophilia

2.4.2 Beschreibung der Studie 3001

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie 3001 (Altersklasse 12–65 Jahre)

| Charakteristikum | Studie 3001 |
|-------------------|--|
| Design | <p>Die Studie 3001 ist eine offene, zweiarmige (ohne Komparator), multizentrische Phase-2/3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und PK von Albutrepenonacog alfa bei Patienten zwischen 12–65 Jahren mit angeborenem Faktor-IX-Mangel (Hämophilie B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Untersuchung der prophylaktischen Behandlung mit 35–50 I.E./kg KG alle 7 Tage über 26–30 Wochen, gefolgt von alle 7, 10 oder 14 Tage über mindestens weitere 30 Wochen • Arm 2: Untersuchung der Bedarfsbehandlung mit 35–50 I.E./kg KG über 26 Wochen und anschließender Prophylaxe-Behandlung für weitere 26 Wochen <p>Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte in Abhängigkeit von den vorangegangenen Therapien (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung).</p> <p>Stratifizierung der Armes 1 in 3 Blöcke:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Patienten mit abgeschlossener Prophylaxe-Behandlung in Studie 2004 b) die ersten 15 eingeschlossenen Patienten ohne Teilnahme an Studie 2004 c) alle weiteren Patienten ohne Teilnahme an Studie 2004 <p>Die Studie umfasste eine Screening-Phase, eine PK-Phase und eine Behandlungsphase. Jeder Patient mit einem geplanten chirurgischen Eingriff konnte in die chirurgische Substudie aufgenommen werden.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • männliche Patienten • 12–65 Jahre • dokumentierte schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$)¹⁾ oder entsprechender Nachweis zum Zeitpunkt des Screenings durch das Zentrallabor • mindestens 15 vorangegangene ED mit FIX-Produkten • keine Ausbildung von Hemmkörpern gegen FIX-Produkte, keine Ausbildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern <p><u>Patienten im Bedarfsbehandlungs-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 2 spontane Blutungen in den letzten 3–6 Monaten, für die eine Behandlung mit FIX-Ersatztherapie notwendig war • Bereitschaft, auf eine prophylaktische Behandlung zu wechseln <p><u>chirurgische Substudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit eines geplanten chirurgischen Eingriffs |

| Charakteristikum | Studie 3001 |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Bereitschaft, an der Substudie teilzunehmen <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bekannte Überempfindlichkeit (allergische Reaktion oder Anaphylaxie) gegenüber FIX-Produkten oder Hamsterproteinen • bekannte andere angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen • gegenwärtige i.v.-Behandlung mit immunmodulierenden Arzneimitteln (Immunglobuline, systemische Kortikosteroide) • Thrombozytenzahl < 100.000/µl bei Screening • HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl < 200/mm³ • bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Studienvisite • lebensbedrohliche Blutungen (einschließlich Blutungen des Zentralnervensystems, des Gastrointestinaltraktes, des Halses/Rachens oder schwere trauma-induzierte Blutungsepisoden) oder größere Operationen innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Anwendung einer Prüfmedikation außer Albutrepenonacog alfa innerhalb 4 Wochen vor der ersten Dosis im Rahmen der Studie • nicht-Hämophilie-bedingte entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten <p><u>Patienten im Bedarfsbehandlungsarm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktive Synovitis • routinemäßige Behandlung vor körperlicher Aktivität als präventive Maßnahme häufiger als zweimal monatlich |
| Interventionen und Studiengröße | <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Prophylaxe-Behandlung mit Albutrepenonacog alfa, n=40 • Arm 2: Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa, n=23 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | <p>Studiendauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase: ≤ 1 Monat • PK-Phase: 2 Wochen • Behandlungsphase: ca. 14 Monate <p>Ort der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Österreich, Russland, Spanien, USA <p>Zeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 23. Februar 2012 • Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 21. Juli 2014 |
| Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Rate spontaner Blutungen während der Bedarfsbehandlungsperiode im Vergleich zur annualisierten Rate spontaner Blutungen während der Prophylaxebehandlungsperiode • Anzahl der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten therapieassoziiierter UE • Anteil der Patienten mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa • Anteil der Blutungen, die zum Erreichen der Hämostase 1, 2 oder > 2 Albutrepenonacog-alfa-Infusionen erforderten • <i>Investigator's overall clinical assessment</i>: klinische Einschätzung der hämostatischen Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden gemessen auf einer Ordinalskala durch den Prüfarzt • Albutrepenonacog-alfa-Verbrauch pro Monat während der Prophylaxe • Incremental recovery (I.E./mL/I.E./kg) 30 min nach Infusion mit 50 I.E./kg KG |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Albutrepenonacog alfa

| Charakteristikum | Studie 3001 |
|---------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Halbwertszeit $t_{1/2}$ einer Infusion mit 50 I.E./kg KG • AUC_{0-t} einer Infusion mit 50 I.E./kg KG • Clearance einer Infusion mit 50 I.E./kg KG • Annualisierte Spontanblutungsrate während der wöchentlichen Prophylaxe im Vergleich zu der annualisierten Spontanblutungsrate während eines Regimes mit einem längeren Prophylaxe-Intervall • Klinische hämostatische Wirksamkeit bei der chirurgischen Prophylaxe gemäß der Einschätzung des Prüfarztes/Operators auf einer Ordinalskala <p>Weitere Informationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monatlicher Albutrepenonacog-alfa-Verbrauch während der Prophylaxe in der Efficacy- und Per-Protocol-Population im Vergleich zum monatlichen FIX-Verbrauch vor der Studie • weitere Sicherheitsendpunkte <p><u>chirurgische Substudie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit therapieassoziierter UE während und nach einem chirurgischen Eingriff • Auftreten von Hemmkörpern gegen FIX • Auftreten von Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa • Blutverlust während eines chirurgischen Eingriffs: Vergleich des vorhergesagten Wertes mit dem intraoperativ geschätzten Wert • Vergleich des vorhergesagten und des tatsächlichen Transfusionsbedarfes • Veränderung im Hämoglobinspiegel <p>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht):</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine |
| Subgruppenanalysen | keine |

¹⁾ Die Leitlinie der WFH definiert Hämophilie B mit FIX-Aktivität < 1 % als schwer und mit FIX-Aktivität 1–5 % als mittelgradig [24].

Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Faktor IX; KG: Körpergewicht; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; WFH: World Federation of Hemophilia

Protokolländerungen

Im Verlauf der Studie 3001 wurde das Studienprotokoll (Version 1.0 vom 14. Juni 2011) dreimal geändert. Wesentliche Veränderungen sind im Folgenden dargestellt:

Amendment 1 vom 30. November 2011:

- Sekundärer Endpunkt Anzahl der Patienten mit FIX-Inhibitoren wird primärer Sicherheitsendpunkt
- Ergänzung des Algorithmus zur Wirksamkeitsbewertung durch den Prüfarzt bei der Behandlung von Blutungen
- Ergänzung der Kriterien für Dosisanpassung und Behandlungsregimewechsel und des Algorithmus zum Wechsel des Behandlungsregimes

Amendment 2 vom 18. Oktober 2012:

- Dosisanpassungen für die Prophylaxebehandlung im Arm 2 sollten nur während der ersten 4 Wochen erfolgen; Dosis, die danach verschrieben wird, soll für den Rest der Studie beibehalten werden.

- Klarstellung: Vorangegangene FIX-Therapie und frühere Blutungen bei Patienten aus Studie 2004 sind die, die vor Studieneintritt in Studie 2004 auftraten.
- In dem Fall, dass ein Patient eine Studienvisite verpasst, soll ein Telefoninterview durchgeführt werden. Bei fehlenden Studienvisiten in Woche 12, 28 oder 44 sollen die benötigten Labortests in der nächstfolgenden Visite durchgeführt werden.
- Klarstellung: Unerwünschte Ereignisse schließen Blutungsereignisse, die als Ergebnis eines unveränderten, bereits vorhandenen Hämophilie-Zustandes auftreten, nicht ein.
- Die mittleren annualisierten Blutungsraten werden zwischen den verschiedenen Prophylaxe-Regimes als sekundäre Endpunkte verglichen.

Amendment 3 vom 27. Februar 2014

- Blutungsereignisse, die während der ersten 4 Wochen der Prophylaxe-Behandlung in Arm 2 auftreten, werden nicht von der Analyse der 26-wöchigen Behandlungsphase ausgeschlossen; Gesamtbehandlungszeit ist von 30 auf 26 Wochen reduziert.
- Ergänzung in den statistischen Methoden zum Umgang mit fehlenden Daten bei der primären Wirksamkeitsanalyse
- Klarstellung: Test zum Vergleich des 7-d-Intervalls mit dem 10-d- oder 14-d-Intervall ist ein Nichtunterlegenheitstest.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienmedikation in Studie 3001

| Intervention |
|---|
| <p>Albutrepenonacog alfa i.v. (Infusionsrate: ca. 250 I.E./min (Gesamtinfusionszeit 5–15 min))</p> <p>Intervention 1: Prophylaxe</p> <ul style="list-style-type: none"> • 35–50 I.E./kg KG alle 7 d über ≥ 26–30 Wochen, gefolgt von alle 7, 10 oder 14 d über ≥ 30 Wochen • Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosiserhöhung bis ≤ 75 I.E./kg KG alle 7 Tage möglich, wenn mindestens 1 Spontanblutung während einer 28-tägigen Prophylaxe-Periode auftrat, um FIX-Aktivität $> 1\%$ zu erhalten ○ Dosisreduzierung während der wöchentlichen Prophylaxe in Abhängigkeit der klinischen Ergebnisse und FIX-Spiegel möglich • Kriterien für einen Wechsel zu einem längeren Behandlungsintervall: <ol style="list-style-type: none"> 1. stabile Dosis innerhalb des letzten Monats 2. keine Spontanblutungen innerhalb des letzten Monats 3. gegenwärtig eine wöchentliche Prophylaxe-Dosis von ≤ 50 I.E./kg KG 4. Bereitschaft des Patienten für einen Wechsel des Behandlungsregimes • Kriterien für einen Wechsel zu einem kürzeren Behandlungsintervall: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 Spontanblutungen innerhalb einer zweimonatigen Prophylaxe-Periode mit 14-tägigem Behandlungsintervall: Möglichkeit zur Verkürzung des Intervalls auf 10 Tage ○ 2 Spontanblutungen innerhalb einer zweimonatigen Prophylaxe-Periode mit 10-tägigem Behandlungsintervall: Möglichkeit zur Verkürzung des Intervalls auf 7 Tage • Wenn erforderlich: zusätzlich Bedarfsbehandlung¹⁾ <p>Intervention 2: Bedarfsbehandlung von Blutungen¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Bedarf 35–50 I.E./kg KG ; maximal 75 I.E./kg KG; Bedarfsbehandlungsperiode: 26 Wochen <p><u>Chirurgische Substudie:</u></p> <p>Die Dosis für die chirurgische Substudie basierte auf Empfehlungen der WFH¹⁾.</p> |

| Intervention |
|---|
| <p>Präoperative Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Bolusdosis ca. 1 h vor Beginn des geplanten Eingriffs • Dosis basierte auf individuellen PK-Parametern; 50–75 I.E./kg, um FIX-Level auf 60–80 % zu erhöhen. <p>Intraoperative Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intraoperative Infusion möglich, in Abhängigkeit der FIX-Aktivität, Art des Eingriffes und lokalen Standards der Versorgung • Angestrebter FIX-Spiegel bei großen chirurgischen Eingriffen zwischen 60–80 % <p>Postoperative Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Dosen zwischen Tag 1 und 14 in Abhängigkeit der FIX-Aktivität, Art des chirurgischen Eingriffes nach den Empfehlungen der WFH |
| <p>Erlaubte Begleitmedikation²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutprodukte (Vollblut, Erythrozyten, gefrorenes Frischplasma oder Thrombozyten) und FIX-Konzentrate • Einsatz von NSAIDs (mit Ausnahme der selektiven COX-II-Inhibitoren) nur mit Vorsicht aufgrund ihres Effektes auf die Blutgerinnung. Wenn möglich, sollten alternative Arzneimittel zur Schmerzlinderung, wie Paracetamol, verwendet werden. <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verwendung von anderen Faktor-IX-Konzentraten als rIX-FP war nicht gestattet. <p><u>Zusätzlich in der chirurgischen Substudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparineinsatz begrenzt auf 200 E/Tag, nach Bedarf • Antifibrinolytische Mittel • Antibiotika und antivirale Mittel |

¹⁾ Formel zur Berechnung der Dosis zur Behandlung von Blutungen (Arm 1 und 2) bzw. der Dosierungen in der chirurgischen Substudie: benötigte FIX I.E. = KG (kg) * erwünschter Anstieg im FIX gemäß WFH (% oder I.E./dl) * Reziproke der beobachteten Incremental Recovery (I.E./kg pro I.E./dL)

²⁾ Als Begleitmedikation werden die Medikamente verstanden, die der Patient an Tag 1 genommen hat und deren Einnahme während der Studie fortgeführt wurde. Die Begleitmedikation wurde im eCRF dokumentiert.

Abkürzungen: d: Tage; KG: Körpergewicht; WFH: World Federation of Hemophilia

2.4.3 Beschreibung der Studie 3002

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie 3002 (Altersklasse < 12 Jahre)

| Charakteristikum | Studie 3002 |
|-------------------|---|
| Design | <p>Die Studie 3002 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-3-Studie zur Untersuchung der PK, Sicherheit und Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa bei Patienten < 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B¹⁾.</p> <p>In der Studie wurde die wöchentliche prophylaktische Behandlung mit 35–50 I.E./kg KG über 11 Monate untersucht.</p> <p>Die Studie umfasste eine Screening-Phase, eine PK-Phase und eine Behandlungsphase. Jeder Patient mit einem kleinen geplanten chirurgischen Eingriff konnte in die chirurgische Substudie aufgenommen werden.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • männliche Patienten • < 12 Jahre • Körpergewicht ≥ 10 kg • dokumentierte schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 %)¹⁾ |

| | |
|--|---|
| Charakteristikum | Studie 3002 |
| | <ul style="list-style-type: none"> bisher routinemäßige FIX-Substitutionstherapie: <ul style="list-style-type: none"> Kinder > 6 Jahre: mindestens 150 vorangegangene ED Kinder ≤ 6 Jahre: mindestens 50 vorangegangene ED keine Ausbildung von FIX-Hemmkörpern, keine Ausbildung von FIX-Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern Fähigkeit des Patienten oder einer Betreuungsperson, Blutungsepisoden einzuschätzen und die Behandlung in einem elektronischen Tagebuch zu dokumentieren <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> bekannte Überempfindlichkeit (allergische Reaktion oder Anaphylaxie) gegenüber FIX-Produkten oder Hamsterproteinen bekannte andere angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen gegenwärtige i.v.-Behandlung mit immunmodulierenden Arzneimitteln Thrombozytenzahl < 100.000/μl bei Screening HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl < 200/mm³ bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Studiensite lebensbedrohliche Blutungen oder größere Operation innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation geplanter größerer chirurgischer Eingriff im Studienzeitraum Anwendung einer Prüfmedikation außer Albutrepenonacog alfa innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Gabe von Albutrepenonacog alfa im Rahmen der Studie vorherige Teilnahme an einer Studie mit einem anderen FIX-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten |
| Interventionen und Studiengröße | Prophylaxe-Behandlung mit Albutrepenonacog alfa, n=27 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | <p>Studiendauer: ca. 12 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> Screening-Phase: ≤ 1 Monat PK-Phase: ≤ 2 Wochen Behandlungsphase: ca. 11 Monate <p>Ort der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Russland, Spanien, Tschechische Republik <p>Zeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienbeginn: 16. Januar 2013 Studienende: 05. Oktober 2014 |
| Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> PK: <ul style="list-style-type: none"> Incremental recovery (I.E./mL/I.E./kg) von 50 I.E./kg KG Halbwertszeit ($t_{1/2}$) einer Einzeldosis von 50 I.E./kg KG AUC of the last sample with quantifiable drug concentration (AUC_{0-t}) einer Einzeldosis von 50 I.E./kg KG Clearance einer Einzeldosis von 50 I.E./kg KG Anzahl der Patienten mit FIX-Hemmkörpern <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Auftreten therapieassoziiertes UE während der Studie |

| | |
|---------------------------|---|
| Charakteristikum | Studie 3002 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa • Albutrepenonacog-alfa-Verbrauch: Anzahl an Infusionen und I.E./kg pro Monat und pro Jahr während der Prophylaxe; I.E./kg pro Blutungsereignis • Anteil der Blutungen, die zum Erreichen der Hämostase 1, 2 oder mehr als 2 Albutrepenonacog-alfa-Infusionen erforderten <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Investigator's overall clinical assessment</i>: klinische Einschätzung der hämostatischen Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden gemessen auf einer Ordinalskala durch den Prüfarzt • <i>Investigator's overall clinical assessment</i>: klinische Einschätzung der hämostatischen Wirksamkeit in der chirurgischen Prophylaxe gemäß der Einschätzung des Prüfarztes/Operateurs auf einer Ordinalskala • Annualisierte Blutungsrate während der Prophylaxe-Behandlung • Lebensqualität: Haemo-QoL für Patienten \geq 4 Jahren, Hemo-Sat für Eltern/Betreuer • weitere Sicherheitsendpunkte <p>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht):</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine |
| Subgruppenanalysen | <ul style="list-style-type: none"> • keine |

¹⁾ Die Leitlinie der WFH definiert Hämophilie B mit FIX-Aktivität $< 1\%$ als schwer und mit FIX-Aktivität $1-5\%$ als mittelgradig [24].

Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Faktor IX; KG: Körpergewicht; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; WFH: World Federation of Hemophilia

Protokolländerungen

Es gab keine wesentlichen Protokolländerungen des Studienprotokolls vom 15. März 2012.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienmedikation in Studie 3002

| |
|---|
| Intervention |
| Albutrepenonacog alfa i.v. (Infusionsrate: ca. 250 I.E./min (Gesamtinfusionszeit: 5–15 min) |
| Prophylaxebehandlung: 35–50 I.E./kg KG alle 7 Tage; Dosiserhöhung bis 75 I.E./kg KG möglich |
| Wenn nötig: Bedarfsbehandlung gemäß den Kriterien der WFH mit mind. 35 I.E./kg KG (Maximaldosis 75 I.E./kg KG) |
| Erlaubte Begleitmedikation ¹⁾ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Blutprodukte (Vollblut, Erythrozyten, gefrorenes Frischplasma oder Thrombozyten) und FIX-Konzentrate • Einsatz von NSAIDs (mit Ausnahme selektiver COX-II-Inhibitoren) nur mit Vorsicht aufgrund ihres Effektes auf die Blutgerinnung; wenn möglich, sollten alternative Arzneimittel zur Schmerzlinderung (z. B. Paracetamol) verwendet werden. |
| Nicht erlaubte Begleitmedikation |
| <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von anderen Faktor-IX-Konzentraten als rIX-FP war nicht gestattet |

¹⁾ Als Begleitmedikation werden die Medikamente verstanden, die der Patient an Tag 1 genommen hat und deren Einnahme während der Studie fortgeführt wurde. Die Begleitmedikation wurde im eCRF dokumentiert.

Abkürzungen: d: Tage; KG: Körpergewicht; WFH: World Federation of Hemophilia

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Albutrepenonacog alfa

2.4.4 Beschreibung der Studie 3003

Ergänzend werden für die Nutzenbewertung Daten der noch laufenden Studie 3003 herangezogen. Die Studie 3003 ist eine offene, vierarmige, multizentrische Phase-3b-Studie zur Bewertung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa in der Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie B (FIX $\leq 2\%$). Der Studienbeginn war am 06.02.2014. Geplant ist der Einschluss von etwa 115 Patienten. Es liegt eine Zwischenauswertung zu Sicherheitsendpunkten von 80 Patienten und eine Wirksamkeitsauswertung von 6 Patienten < 12 Jahren vor.

In den vier Studienarmen werden folgende Patientenpopulationen behandelt:

- Arm 1: Patienten aus Studie 3001 – Arm 1, Studie 3002 oder einer anderen Albutrepenonacog-alfa-Studie
- Arm 2: Patienten aus Studie 3001 – Arm 2
- Arm 3: Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen
- Arm 4: nicht vorbehandelte Patienten ≤ 18 Jahre

Albutrepenonacog alfa wird als Prophylaxe alle 7, 10 oder 14 Tage für 6 Monate gefolgt von alle 7, 10, 14 oder 21 Tage für 30 Monate eingesetzt. Für Patienten im Arm 4 ist auch eine reine Bedarfsbehandlung möglich. Die Wahl des Prophylaxeregimes erfolgte in Abhängigkeit des vorangegangenen Albutrepenonacog-alfa-Intervalls und in Abstimmung mit dem Prüfarzt. Die primären Zielkriterien der Studie sind das Auftreten von FIX-Hemmkörpern, die Pharmakokinetik bei nicht vorbehandelten Patienten und die Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa bei der Vorbeugung und Kontrolle von Blutungen während chirurgischer Eingriffe.

Wesentliche Einschlusskriterien:

- Für Arm 1 und 2: Abgeschlossene Teilnahme an Studie 3001, Studie 3002 oder einer anderen Albutrepenonacog-alfa-Studie
- Für Arm 3:
 - männliche Patienten
 - Alter: 12–70 Jahre
 - dokumentierte schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$) oder entsprechender Nachweis zum Zeitpunkt des Screenings durch zentrales Labor
 - mindestens 150 vorangegangene ED mit FIX-Produkten
 - bisher keine FIX-Hemmkörper, keine FIX-Hemmkörper bei Familienmitgliedern
 - keine vorherige Teilnahme an Albutrepenonacog-alfa-Studien
 - größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der nächsten 8 Wochen nach Beginn der ersten Albutrepenonacog-alfa-Infusion geplant
- für Arm 4
 - männliche Patienten
 - Alter: ≤ 18 Jahre
 - dokumentierte schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$) oder entsprechender Nachweis zum Zeitpunkt des Screenings durch lokales oder zentrales Labor
 - keine vorangegangene Behandlung mit FIX-Produkten (mit Ausnahme von Blutprodukten)
 - keine Ausbildung von FIX-Hemmkörpern

2.4.5 Historische Kontrollen

Der pU führte zur Abschätzung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa einen un-adjustierten indirekten Vergleich mit anderen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Deutschland zugelassenen FIX-Präparaten durch. Dazu wurden Studien zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit der zugelassenen FIX-Präparate über systematische Recherchen identifiziert und deren Ergebnisse deskriptiv mit denen von Albutrepenonacog alfa verglichen.

Methodik

Die Einschlusskriterien für die Recherche und Auswahl der Studien zu historischen Kontrollen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur historischen Kontrolle

| Studie | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|----------------------------|---|---|
| Population | vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B (FIX \leq 2 %) ¹⁾ | <ul style="list-style-type: none"> • unvorbehandelte Patienten • Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie A ○ Hämophilie B mit FIX > 2 % • anderen Erkrankungen |
| Intervention | in Deutschland für die Behandlung der Hämophilie B zugelassene rekombinante oder plasmatische FIX-Präparate in Monotherapie (außer Albutrepenonacog alfa) | Behandlung mit abweichender Therapie |
| Komparator | keine Einschränkung | - |
| Endpunkte | patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit | keine patientenrelevanten Endpunkte |
| Studientyp | mindestens prospektive Studien | Fallberichte, retrospektive Studien, Tiermodelle, In-vitro-Studien |
| Studiendauer | Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie \geq 6 Monate | Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern < 6 Monate |
| Publikationstyp | Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag, welche/r den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält | Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse |
| Publikationssprache | Deutsch oder Englisch | nicht Deutsch oder Englisch |

¹⁾ Die Leitlinie der WFH definiert Hämophilie B mit FIX-Aktivität < 1 % als schwer und mit FIX-Aktivität 1–5 % als mittelgradig [24].

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; FIX: Faktor IX; WFH: World Federation of Hemophilia

Systematische Literaturrecherchen nach Studien zu zugelassenen FIX-Präparaten wurden am 21. März 2016 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNetBund sowie das

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal am 31. März 2016 nach Studien durchsucht.

Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien wurden die identifizierten Treffer im Titel- und Abstract-Screening durch den pU auf Relevanz geprüft und anschließend die Volltexte der potentiell relevanten Artikel gesichtet. Die Bewertung nach den Einschlusskriterien wurde durch zwei Reviewer unabhängig voneinander durchgeführt. Eine Bewertung der Validität der Studienergebnisse erfolgte unter Verweis auf das nicht-vergleichende Design der meisten eingeschlossenen Studien nicht. Die Ergebnisse wurden getrennt nach Prophylaxe (unter Berücksichtigung des Behandlungsintervalls) und Bedarfsbehandlung unter Verwendung von Lage- und Streuungsmaßen bei kontinuierlichen Variablen und relativer und absoluter Häufigkeiten bei diskret verteilten Variablen dargestellt.

Für den historischen Vergleich eingeschlossene Studien

Neun Studien hat der pU für den historischen Vergleich eingeschlossen, je 1 Studie zu AlphaNine und Immunine, 2 Studien zu Nonacog gamma und 5 Studien zu Nonacog alfa (Tabelle 9). Eine der fünf Nonacog-alfa-Studien [3] wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da aufgrund fehlender Studieninformationen nicht überprüft werden kann, ob die Studie den vom pU definierten Einschlusskriterien genügt.

Tabelle 9: Charakterisierung der identifizierten Studien zu den in Deutschland zugelassenen FIX-Produkten

| Studie | Studiendesign | Population | Intervention | Endpunkte |
|-------------------------------|--|--|---|--|
| Rekombinante Präparate | | | | |
| Nonacog alfa | | | | |
| Kavakli et al. [11] | prospektive, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung | Patienten zw. 12–65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤ 2 %; FIX-vorbehandelt (≥ 100 ED); bisher keine Hemmkörperbildung | Bedarfsbehandlung und Nonacog alfa als Prophylaxe 1 x wöchentlich 100 I.E./kg KG, Behandlungsdauer Bedarfsbehandlg.: 26 Wochen / Prophylaxe: 52 Wochen | jährliche Blutungsraten ^{3), 5)} , Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Faktorverbrauch, Sicherheit |
| Lambert et al. [13] | doppelblinde, multizentrische, randomisierte Crossover-Studie zum Vergleich der PK von Nonacog alfa in 2 Formulierungen, anschließend Open-label-Phase zur Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung | Patienten zw. 12–65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤ 2 %; FIX-vorbehandelt (≥ 150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung | PK-Phase: Nonacog alfa in Wasser- bzw. in Kochsalzlösung, Open-label-Phase: Nonacog alfa in Kochsalzlösung als Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung; Behandlungsdauer: 6–12 Monate; ≥ 30 ED | jährliche Blutungsraten ^{2), 4)} , Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen (hämostatisches Ansprechen), PK-Parameter, Sicherheitsendpunkte |
| Monahan et al. [15] | prospektive, offene klinische Studie zur Prophylaxe | Patienten < 6 Jahre, männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤ 1 %; keine Einschränkung auf vorbehandelte Patienten; bisher keine Hemmkörperbildung | Nonacog alfa als Prophylaxe und ggf. zusätzlich als Bedarfsbehandlung Studiendauer: 6–12 Monate | jährliche Blutungsraten ^{2), 4)} , Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen (hämostatisches Ansprechen), Sicherheits- und PK-Parameter |
| Valentino et al. [20] | prospektive offene Crossover-Studie zum Vergleich von 2 Prophylaxeregimes und der Bedarfsbehandlung | Kinder ≥ 6 Jahre sowie Jugendliche und Erwachsene ≤ 65 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤ 2 %; keine explizite Einschränkung auf vorbehandelte Patienten; keine Verwendung von FIX-Prophylaxe bei Einschluss | Nonacog alfa als Prophylaxe 1 x wöchentlich 100 I.E./kg KG bzw. 2 x wöchentlich 50 I.E./kg KG; vor Randomisierung und zw. Behandlungsphasen (Wash-Out-Phase): Bedarfsbehandlung Dosisfindungsphase: 16 Wochen; | jährliche Blutungsraten ^{2), 5)} , Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter |

| Studie | Studiendesign | Population | Intervention | Endpunkte |
|-------------------------------|--|---|---|---|
| | | | Behandlungsphasen: je 16 Wochen; Wash-Out-Phase: 8 Wochen; Studiendauer: 56 Wochen | |
| NCT00484185 ¹⁾ [3] | Post-Marketing-Beobachtungsstudie | Hämophilie-B-Patienten, die eine Behandlung mit Nonacog alfa erhalten oder für die eine solche Behandlung geplant ist | Nonacog alfa nach Ermessen des Arztes | jährliche Blutungsraten ^{3), 5)} , Sicherheit |
| <i>Nonacog gamma</i> | | | | |
| Windyga et al. [22,23] | prospektive, multizentrische Studie Teil 1 (PK): Randomisierte, verblindete, kontrollierte Crossover-Studie; Teil 2: Offene Studie (Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung) | Patienten zw. 12–65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$; FIX-vorbehandelt (≥ 150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung | Nonacog gamma als Prophylaxe 2 x wöchentlich (40–60 I.E./kg bis 75 I.E./kg) oder als Bedarfsbehandlg.; Behandlungsdauer Prophylaxe: ≥ 6 Monate und 50 ED | jährliche Blutungsraten ^{2), 5)} , Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter, Lebensqualität (SF-36) |
| Urasinski et al. [19] | prospektive, offene, multizentrische Phase-2/3-Studie zur Prophylaxe | Kinder < 12 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$; FIX-vorbehandelt (≥ 50 ED bei < 6 Jahre; ≥ 150 ED bei ≥ 6 Jahre); bisher keine Hemmkörperbildung | Nonacog gamma als Prophylaxe 2 x wöchentlich Behandlungsdauer: mindestens 6 Monate und 50 ED | jährliche Blutungsraten ²⁾ , laut Dossier: 5), Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter |
| Plasmatische Präparate | | | | |
| <i>AlphaNine</i> | | | | |
| Lissitchkov et al. [14] | prospektive, offene, multizentrische, einarmige Studie zur Prophylaxe (ggf. Bedarfsbehandlung) nach Ermessen des Arztes | Patienten ≥ 12 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$; FIX-vorbehandelt (≥ 150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung | AlphaNine als Prophylaxe alle 3–4 Tage (durchgängig oder mit Unterbrechungen), ggf. Bedarfsbehandlung Studiendauer: 12 Monate | Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen (hämostatisches Ansprechen), Sicherheits- und PK-Parameter |
| <i>Immunine</i> | | | | |

| Studie | Studiendesign | Population | Intervention | Endpunkte |
|-----------------------------|--|---|--|---|
| Solano Trujillo et al. [17] | prospektive, open-label multizentrische Studie zur Vorbehandlung mit Immunine, bei Patienten, die planen, an einer Nonacog-gamma-Studie (siehe Windyga et al., Urasinski et al.), teilzunehmen | Kinder < 12 Jahre, Erwachsene und Jugendliche 12–65 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$; FIX-vorbehandelt (100–150 ED bei ≥ 6 Jahre; ca. 20–50 ED bei < 6 Jahre); bisher keine Hemmkörperbildung | Prophylaxe-Behandlung mit Immunine: ca. 20–50 ED oder 6 Monate | jährliche Blutungsraten ⁶⁾ , Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter |

¹⁾ Da aufgrund fehlender Informationen (z. B. Schweregrad der Hämophilie) nicht überprüft werden kann, ob die vom pU definierten Einschlusskriterien erfüllt sind, wird diese Studie in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

²⁾ unklar, ob alle aufgetretenen oder nur die behandlungsbedürftigen Blutungen berücksichtigt wurden

³⁾ Berücksichtigung der behandlungsbedürftigen Blutungen

⁴⁾ vermutlich crude Rate (Summe der Anzahl der Blutungen aller Patienten geteilt durch die Summe der Beobachtungsdauer für alle Patienten)

⁵⁾ annualisierte Rate pro Patient: Anzahl der Blutungsereignisse/ (Anzahl Tage unter Behandlung/365,25)

⁶⁾ keine Informationen zur Operationalisierung

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; d: Tage; KG: Körpergewicht

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 10: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

| Endpunkt | Kategorie | Vom pU als patientenrelevant eingestuft | In NB berücksichtigt |
|--|----------------|---|----------------------|
| Mortalität | Mortalität | • | • |
| Annualisierte Blutungsrate (Spontanblutungsrate, Gesamtblutungsrate, Gelenkblutungsrate, Rate traumatischer Blutungen) | Morbidität | • | • |
| Faktorverbrauch in der Prophylaxe (Anzahl an Infusionen/Monat; Dosis/Infusion; Gesamtverbrauch/Monat) | | • | - |
| Behandlung von Blutungen: Anteil behandlungsbedürftiger Blutungen, die 1, 2 oder ≥ 2 Infusionen erforderten | | • | - |
| Pharmakokinetik | | • | - |
| Haemo-QoL für Patienten ≥ 4 Jahre | Lebensqualität | • | • |
| Alle UE | Sicherheit | • | • |
| Therapie-assoziierte UE | | • | - |
| UE, die zum Behandlungsabbruch führten | | • | • |
| SUE | | • | • |
| Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen | | • | • |
| Infektionen an der Kathetereinstichstelle | | • | • |
| Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern | | • | • |

- bewertungsrelevant
- nicht bewertungsrelevant

Abkürzungen: Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire; SUE: Schw erwiegende unerw ünschte Ereignisse; UE: Unerw ünschte Ereignisse

Abweichend von der Einschätzung des pU werden die pharmakokinetischen Parameter, der Faktorverbrauch sowie der Anteil der Blutungen, die 1, 2 oder ≥ 2 Infusionen erforderten, nicht als patientenrelevante Endpunkte angesehen und daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Darüber hinaus werden therapie-assoziierte UE aufgrund der Subjektivität bei der Einschätzung des Zusammenhangs zwischen UE und eingesetzter Therapie nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei allen in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien um unkontrollierte Interventionsstudien handelt, wird für alle Studien das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Daraus ergibt sich auf Endpunktebene ebenfalls ein hohes Verzerrungspotential.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 11 bis 14.

Tabelle 11: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

| Mortalität | |
|----------------------------|--|
| Endpunkt | Mortalität |
| Operationalisierung | Operationalisierung: Mortalität wurde definiert als die Anzahl und der prozentuale Anteil der Todesfälle während der Studie |
| Bewertung | Operationalisierung des Endpunkts: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Validität und Patientenrelevanz: Die Anzahl der Todesfälle ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) |

Tabelle 12: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

| Morbidität | |
|----------------------------|---|
| Endpunkt | Auftreten von Blutungen: annualisierte Blutungsrate |
| Operationalisierung | Operationalisierung: Das Auftreten von Blutungen wurde als annualisierte Blutungsrate (ABR) operationalisiert. Die ABR berücksichtigt nur Blutungen, die eine Behandlung erforderten. Die ABR eines Patienten wurde definiert als die Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungsepisoden/(Anzahl der Tage vom Beginn der Behandlungsphase bis zur Beendigung der Studie/365,25) Traten mehrere Blutungen an einem Tag auf, so wurde dies als ein Ereignis gewertet. Laut Dossier wurden in Studie 2004 alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten, in die Auswertung eingeschlossen. Für die Studien 3001 und 3002 wurde die ABR nur für Patienten, die ≥ 12 Wochen behandelt wurden, berechnet. Ansonsten wurde der Wert als fehlend betrachtet. Auf Imputationsregeln wird verwiesen (siehe Statistische Methoden). <u>Datenerhebung:</u> Aufgetretene Blutungen wurden über ein elektronisches Patiententagebuch während der |

| Morbidität | |
|-------------------|--|
| Endpunkt | Auftreten von Blutungen: annualisierte Blutungsrate |
| | <p>Prophylaxe- bzw. der Bedarfsbehandlung erfasst und folgende Punkte dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ätiologie der Blutung (verletzungsbedingt, nicht verletzungsbedingt, unbekannt) • Lokalisation der Blutung • Zeit des Blutungsbeginns • Behandlung der Blutung mit Albutrepenonacog alfa: Gesamtdosis (IU), Anzahl der eingesetzten Fläschchen und Volumen, Zeitpunkt des Starts und des Endes der Infusion • Verwendung anderer hämostatischer Produkte <p><u>Dargestellte Ergebnisse</u></p> <p>Die Gesamtrate der Blutungen sowie differenziert nach Ätiologie (spontan, trauma-induziert) wurde in den Studien 2004, 3001 und 3002 berichtet. In den Studien 3001 und 3002 wurde zusätzlich die annualisierte Rate für Gelenkblutungen angegeben.</p> <p>Für die Studie 3003 liegt eine Zwischenauswertung zur Gesamt-ABR und annualisierten Rate der Spontanblutungen (AsBR) für Kinder < 12 Jahren vor.</p> |
| Bewertung | <p>Operationalisierung des Endpunkts:</p> <p>Die Definition und Erhebung des Endpunktes ABR ist prinzipiell nachvollziehbar beschrieben. Unklar ist, an welchen Kriterien die Patienten die Behandlungsbedürftigkeit bzw. Nicht-Behandlungsbedürftigkeit einer Blutung einschätzten.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Das Auftreten behandlungsbedürftiger Blutungen wird als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Der Endpunkt ABR in der Prophylaxe wird zur Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa unter dem Aspekt Vermeidung von Blutungen durch die prophylaktische Behandlung herangezogen. Die ABR in der Bedarfsbehandlungsperiode, in der das FIX-Präparat nur zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird, ist jedoch nicht geeignet, um Wirksamkeitsaussagen hinsichtlich Vermeidung von Blutungen zu treffen. Die ABR in der Bedarfsbehandlung ist vielmehr Ausdruck der Erkrankungsschwere und wird daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Ebenso ist der Vergleich der ABR in der Bedarfsbehandlung vs. der ABR in der Prophylaxe für die Bewertung nicht relevant, da hier nicht der Effekt des Arzneimittels untersucht, sondern verschiedene Therapieregimes miteinander verglichen werden. Der primäre Endpunkt der Studie 3001 (AsBR während der Bedarfsbehandlungsperiode im Vergleich zur AsBR während der Prophylaxebehandlungsperiode im Arm 2) wird daher nur ergänzend im Ergebniskapitel dargestellt.</p> <p>Nicht behandlungsbedürftige Blutungen werden ebenfalls als patientenrelevant eingeschätzt. Da für Blutungen, die nicht behandlungsbedürftig waren, keine ABR berichtet wurden, wird in der Nutzenbewertung anstelle dessen auf die Darstellung der Patienten, die mindestens ein Blutungsereignis aufwiesen (Gesamtanzahl und differenziert nach Behandlungsbedürftigkeit) sowie auf die Anzahl der aufgetretenen Blutungsereignisse zurückgegriffen.</p> <p><u>Schwellenwert/MID</u></p> <p>Daten zur klinischen Relevanz einer Veränderung von Blutungsraten liegen nicht vor. Es wird davon ausgegangen, dass jede Verhinderung einer Blutung als patientenrelevant anzusehen ist.</p> |

Tabelle 13: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

| Lebensqualität | |
|----------------------------|--|
| Endpunkt | Haemo-QoL |
| Operationalisierung | <p>Operationalisierung: Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde in der Studie 3002 der Haemo-QoL (Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire) bei Kindern ≥ 4 Jahren verwendet.</p> <p>Folgende Fragebogenversionen wurden eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langversion für jüngere Kinder: für Kinder ≤ 7 Jahre • Langversion für ältere Kinder: für Kinder ≥ 8 Jahre. <p><u>Der Haemo-QoL umfasst Fragen in folgenden zehn Bereichen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zu den Blutungen • physische Gesundheit • Einfluss der Hämophilie auf Gefühle • Einfluss der Hämophilie auf das Selbstbild des Patienten • Reaktionen der Familie des Patienten auf seine Hämophilie • Einfluss der Hämophilie auf die Freundschaftsbeziehungen des Patienten • Interaktionen zwischen dem Patienten und anderen Personen • Einfluss der Hämophilie auf Schule und Sport • Meinungen des Patienten über die Behandlung • Allgemeiner Gesundheitszustand <p>In der Version für Kinder ≤ 7 Jahre werden statt der 10 Dimensionen nur acht verwendet (es fehlen hier: „Einfluss der Hämophilie auf die Freundschaftsbeziehungen des Patienten“ und „Interaktionen zwischen dem Patienten und anderen Personen“).</p> <p>Der Haemo-QoL wird durch die Kinder der Altersklasse ≥ 8–12 Jahre selbst ausgefüllt. Für jüngere Kinder wird der Fragebogen in einem Interview angewendet.</p> <p>Die Items werden in der Fragebogenversion der 4- bis 7-jährigen Kinder auf einer 3-stufigen Likert-Skala und in der Fragebogenversion der 8- bis 12-Jährigen auf einer 5-stufigen Likert-Skala beantwortet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Der Haemo-QoL wurde zu Beginn und zum Ende der Studie (≥ 50 ED) beantwortet.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u> Es wurden die Haemo-QoL-Daten aller Kinder im Alter ≥ 4 Jahre ausgewertet, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten. Die Ergebnisse wurden in Form des Transformierten Scale Scores (TSS, Skala 0–100, http://www.haemoqol.de/) berichtet. Die TSS-Berechnung erfolgte getrennt für jede der beiden Altersgruppen. Die Berechnung des TSS wurde wie folgt durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Umkodierung negativ gepoolter Items: hohe Item-Werte bilden daraufhin durchgehend eine geringe Lebensqualität ab 2. $TSS = 100 \times (\text{Summe aller Itemwerte} - n) / (\text{MaxPRS} - \text{MinPRS})$ 3. $TSS = 100 \times (\text{Summe von } n \text{ Item-Werten} - n) / (n \times R - n)$ <p>Wobei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MaxPRS = maximal möglicher Rohwert der n Items • MinPRS = minimal möglicher Rohwert der n Items • R=3 für die Version der 4- bis 7-Jährigen und R=5 für die Version der 8- bis 12-Jährigen • n = Anzahl aller Items mit mindestens einer Antwort (keine fehlenden Werte) <p>Deskriptive Statistiken wurden für die Werte zu Baseline und zum Ende der Studie berechnet sowie die Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten dargestellt. Eine statistische Testung auf Signifikanz der Ergebnisse wurde nicht vorgenommen.</p> |

| Lebensqualität | |
|----------------|---|
| Endpunkt | Haemo-QoL |
| Bewertung | <p>Definition und Erhebung des Endpunkts:</p> <p>Der Haemo-QoL wurde als krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Einsatz in Europa konzipiert. Als Ergebnis des Entwicklungsprozesses liegen folgende Instrumente vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langfassung für Kinder (4–7 Jahre mit 21 Items; 8–12 Jahre mit 64 Items; 13–16/18 Jahre mit 77 Items), • Langfassung für Eltern – korrespondierend zu den drei Kinderaltersgruppen (4–7 Jahre; 8–12 Jahre; 13–16/18 Jahre) • Kurzfassung für Kinder (4–7 Jahre mit 16 Items; 8–12 Jahre sowie identisch für 13–16/18 Jahre mit 35 Items) • Kurzfassung für Eltern (4–7 Jahre mit 16 Items; 8–12 Jahre sowie identisch für 13–16/18 Jahre mit 35 Items) • Index-Version für Kinder (alle Altersgruppen: 8 Items) • Index-Version für Erwachsene (alle Altersgruppen: 8 Items) <p>Eingesetzt wurde die Langfassung für Kinder (4–7 Jahre mit 21 Items; 8–12 Jahre mit 64 Items).</p> <p>Zur Auswertung wurden im SAP Auswertungsregeln abgebildet, die denen des Scoring Manuals (http://www.haemoqol.de/) entsprechen.</p> <p>Die Langfassungen geben Domänenwerte sowie einen Gesamtwert wieder. Item- und Domänenwerte gehen jeweils ungewichtet in den übergeordneten Gesamtwert ein.</p> <p>Die Entwicklung des Haemo-QoL erfolgte nach einer Literaturdurchsicht identifizierter Lebensqualitätsinstrumente unter Einbeziehung elterlicher Einschätzungen zur Lebensqualität von Kindern mit Hämophilie [2]. Grundlage dieser Bewertungen war ein von Experten und Methodikern entwickelter Fragebogen (116 Items, 10 Domänen). Dieser wurde in die Sprachen aller an der europäischen Entwicklungsstudie teilnehmenden 58 Patienten / 57 Eltern übersetzt: deutsch, englisch, französisch, italienisch, spanisch und niederländisch.</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar und transparent beschrieben.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Zur psychometrischen Güte des Haemo-QoL verweist der pU im Modul 4 des Dossiers auf die Studie Riva et al. (2010) [16]. Ihr Ziel ist es, den Haemo-QoL mit den Parametern der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) zu vergleichen und weitere geeignete Instrumente zur Messung der Lebensqualität zu identifizieren und ebenfalls auf den ICF zu beziehen. Insofern legen Riva et al. keine Daten vor, die geeignet wären, die psychometrische Güte des Haemo-QoL zu bewerten. Sie referenzieren jedoch die Entwicklungs- und Validierungsstudien des Haemo-QoL, die zur Güte herangezogen wurden:</p> <p>In der Publikation von Gringeri et al. [10] beschreibt die Haemo-QoL-Entwicklergruppe die Versorgungssituation und den Gesundheitszustand der für die Güte-Testung herangezogenen Stichprobe aus 318 Kindern aus 20 Zentren in den o. g. sechs europäischen Ländern (Altersklasse 4–10 Jahre: n=95, Altersklasse 8–11 Jahre: n=118, Altersklasse 13–16 Jahre: n=105). Von den Patienten hatten 85,5 % eine Hämophilie A, 11,3 % wiesen funktionelle Beeinträchtigungen infolge von Gelenk-Blutungen auf. 66,7 % erhielten eine Prophylaxe-Behandlung.</p> <p>In den drei Altersgruppen erfolgte die Testung des Haemo-QoL [21]. Die beiden älteren Gruppen füllten den Fragebogen in einem Gruppensetting individuell aus; Fragen an die Forscher waren möglich. Die Kinder der jüngsten Altersgruppe wurden durch trainierte Interviewer mündlich befragt. Die interne Konsistenz (Cronbach's Alpha) für die 12 Skalen (nicht jede in jeder Altersgruppe) liegt skalenbezogen zwischen 0,49 und 0,87 und altersgruppen- und instrumentenbezogen bei 0,85, 0,85 und 0,91 für die drei Altersgruppen (aufsteigend).</p> |

| Lebensqualität | |
|----------------|---|
| Endpunkt | Haemo-QoL |
| | <p>Die Test-Retest-Reliabilität (Intra-Class-Korrelations-Koeffizient; nur für die beiden Altersgruppen ab 8 Jahre) liegt skalenbezogen zwischen 0,61 und 0,92 und altersgruppenbezogen für die Gesamtskala bei 0,90 und 0,92.</p> <p>Die konvergente Validität (im Vergleich mit drei validierten Lebensqualitätsinstrumenten: KINDL - total score; KINDL - chronic generic item module, Child Health Questionnaire - general item) liegt altersgruppen- und domänenbezogen durchgehend unter 0,60, was für eine geringe bis mittlere konvergente Validität spricht.</p> <p>Die diskriminante Validität wurde anhand der Anzahl der Gelenkblutungen (< 5 vs. ≥ 5 Blutungen) ermittelt. Hier zeigen sich domänenbezogen kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit niedriger und hoher Blutungsanzahl; nur 5 von 28 Tests auf Skalenwertunterschiede waren statistisch signifikant.</p> <p>Informationen zur MID liegen nicht vor.</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Der Haemo-QoL misst Aspekte der Lebensqualität und kann somit als patientenrelevant bewertet werden. An seiner Entwicklung waren Kinder mit Hämophilie, Eltern und Experten beteiligt. Der Haemo-QoL wurde in einer Stichprobe von Hämophilie-A-Patienten getestet. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Symptomatik werden die Ergebnisse der Validierungsstudie als übertragbar eingeschätzt. Die psychometrische Güte der getesteten Langversionen ist allerdings durch folgende Aspekte eingeschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Altersgruppe der 4- bis 7-Jährigen liegen keine Angaben zur Änderungssensitivität vor. • Diskriminante Validität ist nicht gegeben. • Informationen zur klinischen Relevanz einer Veränderung liegen für keine der Altersgruppen vor. |

Tabelle 14: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

| Sicherheit | |
|----------------------------|--|
| Endpunkt | Unerwünschte Ereignisse (UE) |
| Operationalisierung | <p>Operationalisierung:</p> <p>Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit UE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, operationalisiert. UE, die in den Studien 3001, 3002 und 3003 während einer chirurgischen Operationsperiode auftraten, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Jedes UE wurde durch den Prüfarzt hinsichtlich des Schweregrades (mild, moderat und schwer) beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mild <ul style="list-style-type: none"> ○ vorübergehend ○ nur eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention erforderlich ○ keine Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens • moderat: <ul style="list-style-type: none"> ○ Linderung durch zusätzliche spezifische therapeutische Intervention ○ beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens, verursacht Diskomfort, stellt aber kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko eines Schadens für den Patienten dar • schwer: <ul style="list-style-type: none"> ○ behindert die Aktivitäten des täglichen Lebens, beeinflusst den klinischen Zustand des Patienten oder macht eine intensive therapeutische Intervention |

| Sicherheit | |
|----------------------------------|---|
| Endpunkt | Unerwünschte Ereignisse (UE) |
| | <p>erforderlich</p> <p>Die UEs wurden wie folgt zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle UE • Therapieassoziierte UE • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen • Infektionen an der Kathetereinstichstelle <p>Therapieassoziierte UE wurden definiert als UE, die gemäß der Bewertung des Prüf- arztes möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv in kausaler Verbindung mit der Behandlung stehen.</p> <p>Die UE in der Studie wurden mit MedDRA Version 14.1 kodiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen wurden als UE mit einem MedDRA Preferred Term aus der folgenden Liste definiert: Aortic embolus, Aortic thrombosis, Arterial thrombosis, Atrial thrombosis, Axillary vein thrombosis, Disseminated intravascular coagulation, Embolism, Embolism arterial, Embolism venous, Implant site thrombosis, Infusion site thrombosis, Injection site thrombosis, Intracardiac thrombus, Jugular vein thrombosis, Paradoxical embolism, Post procedural pulmonary embolism, Pulmonary artery thrombosis, Pulmonary embolism, Pulmonary infarction, Pulmonary microemboli, Pulmonary thrombosis, Subclavian vein thrombosis, Thrombophlebitis, Thrombophlebitis migrans, Thrombosis, Vena cava embolism, Vena cava thrombosis, Venous thrombosis, Venous thrombosis limb. • Infektionen an der Kathetereinstichstelle wurden als UE mit dem MedDRA Preferred Term Catheter site infection oder Injection site infection definiert. <p>Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten.</p> |
| Bewertung | <p>Operationalisierung des Endpunkts: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen [...].“ Abweichend von der Einschätzung des pU wird aufgrund der Subjektivität bei der Einschätzung eines kausalen Zusammenhangs zwischen einem UE und der Intervention der Endpunkt therapieassoziierte UE nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> |
| Endpunkt | Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern |
| Operationali- sierung | <p>Operationalisierung: Die Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern wurde als die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa und mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studien 3001, 3002 und 3003 neu auftraten, operationalisiert.</p> <p>Für die Studie 2004 wurde die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, und mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa dargestellt. Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein wurden in der Studie 2004 nicht routinemäßig untersucht und sind daher nicht in den Studiendaten enthalten.</p> <p>Die Untersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor mit Blutproben.</p> |

| Sicherheit | |
|-------------------|---|
| Endpunkt | Unerwünschte Ereignisse (UE) |
| | <p>Der Nachweis von Antikörpern erfolgte mit antikörperbasierten Nachweisverfahren (ELISA). Zunächst wurde eine Screening-Untersuchung auf Antikörper durchgeführt. War diese positiv, so wurde zur Bestätigung des Befundes eine zweite ELISA-Untersuchung durchgeführt, um zwischen verschiedenen Antikörpern zu unterscheiden.</p> <p>Der Nachweis von Hemmkörpern erfolgte mit dem Bethesda-Assay mit der Neijmegen-Modifikation im lokalen Labor. Im Falle eines positiven Testbefundes ($\geq 0,6$ BU/mL) wurde eine weitere Probe genommen und in einem zentralen Labor untersucht.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 2004: vor der ersten Gabe der Studienmedikation, in Woche 4, in Woche 12 und am Ende des Beobachtungszeitraums • Studie 3001: vor der ersten Gabe der Studienmedikation, in Woche 12, in Woche 28, in Woche 44, in Woche 60 und am Ende des Beobachtungszeitraums • Studie 3002: vor der ersten Gabe der Studienmedikation und in Woche 12, in Woche 36 und am Ende des Beobachtungszeitraums; zusätzliche Untersuchung auf Hemmkörper: Woche 4 und 26 • Studie 3003: vor der ersten Gabe der Studienmedikation und nach 12 Monaten, 24 Monaten, 36 Monaten und am Ende des Beobachtungszeitraums; zusätzliche Untersuchung auf Hemmkörper: nach 6, 18 und 30 Monaten <p>Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten.</p> |
| Bewertung | <p>Operationalisierung des Endpunkts: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen [...].“</p> <p>Die Ausbildung von FIX-Hemmkörpern oder Antikörpern gegen den Wirkstoff / das Wirtszellprotein gilt als eine wesentliche Komplikation bei der Substitutionstherapie [24] und wird daher als patientenrelevant eingeschätzt. Die Endpunkte werden in der Nutzenbewertung getrennt voneinander betrachtet.</p> |

2.5.4 Statistische Methoden

Fallzahlplanung:

Die Fallzahlberechnung der pivotalen Studie 3001

Für Arm 2 der Studie 3001, in dem die Patienten nach einer Bedarfsbehandlungsperiode in die Prophylaxe-Periode wechselten, wurde die Fallzahlberechnung auf Grundlage des erwarteten Unterschiedes in der annualisierten Spontanblutungsrate (AsBR) zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxebehandlung vorgenommen.

Folgende Annahmen wurden getroffen:

- Mittlere Anzahl der Spontanblutungen unter Bedarfsbehandlung = 24 Blutungen/Jahr
- Mittlere Anzahl der Spontanblutungen unter Prophylaxe = 12 Blutungen/Jahr

Getestet wurde folgende Hypothese:

- $H_0: \mu_{\text{prophylaxis}} / \mu_{\text{Bedarf}} \geq 0,50$ versus

- $H_A: \mu_{\text{prophylaxis}}/\mu_{\text{Bedarf}} < 0,50$

Eine Fallzahl von 21 Patienten war nötig, um bei einer Power von 95 % einen Unterschied von 12 Blutungsepisoden bei einer Standardabweichung von 14 und alpha-Fehler von 0,05 (zweiseitig) zu detektieren. Unter Berücksichtigung von Studienabbruchern sollten etwa 25 Patienten in Arm 2 eingeschlossen werden.

Für den Arm 1 der Studie 3001 (Prophylaxe-Arm) erfolgte keine Fallzahlplanung anhand einer statistischen Hypothese, sondern nach den Kriterien der EMA-Guideline [8].

Fallzahlplanung der Studien 2004, 3002 und 3003

Die Fallzahlplanungen der Studien 2004, 3002 und 3003 basierten nicht auf statistischen Hypothesen. In den Studienprotokollen 3002 und 3003 wird auf die Anforderungen in der EMA-Leitlinie zur Untersuchung von FIX-Präparaten verwiesen [8].

Studienpopulationen

Tabelle 15: Betrachtete Studienpopulationen

| Studie | Patientenanzahl | | | |
|------------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|------------------|
| | 2004 | 3001 | 3002 | 3003 |
| Safety Population | 17 ¹⁾ | 63 ¹⁾ | 27 ¹⁾ | 80 ¹⁾ |
| Efficacy Population | 17 ²⁾ | 63 ³⁾ | 27 ²⁾ | - |
| Primary Efficacy Population | - | 19 ⁴⁾ | - | - |
| Per Protocol Population | 15 ⁵⁾ | Arm 1: 40; Arm 2: 21 ⁶⁾ | 27 ⁵⁾ | |

¹⁾ Alle Patienten mit mindestens 1 Dosis (oder Teildosis) Albutrepenonacog alfa während der Studie

²⁾ Alle Patienten, die am Wirksamkeitspart der Studie teilnahmen und mindestens 1 Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten

³⁾ Alle Patienten, die mindestens 1 Dosis Albutrepenonacog alfa, entweder als Prophylaxe oder als Bedarfsbehandlung, während der Studie erhalten haben

⁴⁾ Alle Patienten der Efficacy Population des Arms 2, die mindestens 1 Dosis der Bedarfsbehandlung und mindestens 1 Dosis der Prophylaxebehandlung erhielten

⁵⁾ Alle Patienten, die die Studie ohne wesentliche Protokollverletzungen oder -abweichungen beendeten

⁶⁾ Alle Patienten der Efficacy Population ohne Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien und ohne Protokollabweichungen bzgl. Wirksamkeitsbewertung.

Deskriptive Statistik

Für kontinuierliche Variablen (annualisierte Blutungsraten, Veränderungen im Haemo-QoL) wurden die Lagemaße wie Mittelwert und Median und dazugehörige Streuungsmaße wie Standardabweichung, Minimum und Maximum zusammen mit dem Stichprobenumfang präsentiert. Für diskret verteilte Variablen (UE) wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Statistische Modelle und Tests

Nur für die pivotale Studie 3001 wurden über die deskriptive Statistik hinausgehende Analysen durchgeführt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie 3001: AsBR unter Prophylaxe im Vgl. zu Bedarfsbehandlung im Arm 2

Der primäre Endpunkt AsBR im Arm 2 wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert. Die H_0 , dass das Verhältnis der AsBR von Prophylaxe zu Bedarf $\geq 0,5$ ist, wurde bei einem alpha-Fehler von 0,025 (einseitig) getestet.

Voraussetzung für die Berechnung der AsBR eines Patienten war, dass er mindestens 12 Wochen behandelt wurde, ansonsten wurde die AsBR als fehlend betrachtet. Eine Ausnahme wurde für die Bedarfsbehandlungsperiode definiert: Wenn ein Patient unter der Bedarfsbehandlung mindestens 12 Blutungen aufwies, dann wurden die beobachteten Daten für die Analyse unabhängig von der Behandlungsdauer verwendet. Für fehlende Werte wurden folgende Imputationsregeln definiert:

Zur Imputation fehlender AsBR-Werte in der Bedarfsbehandlung wurde der mittlere beobachtete Wert der Patienten unter Bedarfsbehandlung, die mindestens 12 Wochen Behandlung oder mindestens 12 Blutungen während der Bedarfsbehandlung aufwiesen, genutzt. Für fehlende AsBR-Werte bei Patienten in der Prophylaxe-Behandlung, die aus einem anderen Grund als *lack of efficacy* die Mindestbehandlungsdauer nicht erreichten, wurde der mittlere unter Prophylaxe beobachtete Wert eingesetzt. War der Grund für den Behandlungsabbruch *lack of efficacy*, wurde der höchste beobachtete Wert benutzt.

Die beschriebene Imputationsmethode ist für einen Patienten des Prophylaxe-Arms, der nach 12 Tagen Behandlung als *Lost to follow-up* klassifiziert wurde, für die Analyse des primären Endpunktes verwendet worden.

Laut SAP erfolgte die Auswertung der ABR (differenziert nach gesamt, traumatisch, spontan, Gelenk) nach Behandlungsarm und entsprechenden Behandlungsintervallen für die *Efficacy Population*. Abweichend vom primären Endpunkt wurden keine Imputationen für fehlende Werte durchgeführt: Für die Auswertung der ABR unter Prophylaxe wurden nur die Patienten berücksichtigt, die mindestens 12 Wochen Behandlung aufwiesen (n=38 bei Arm 1 und n=18 bei Arm 2); drei Patienten wurden aufgrund zu kurzer Behandlungsdauer ausgeschlossen.

Darüber hinaus wurde für die primäre Analyse die Anzahl der Spontanblutungen pro Jahr (inklusive der 95 % Konfidenzintervalle [KI] basierend auf einer Poisson-Verteilung) für jede Bedarfsbehandlungsperiode und die Prophylaxe-Behandlungsperiode im Arm 2 und das daraus resultierende Verhältnis Prophylaxe/Bedarf dargestellt. Generalisierte Lineare Modelle (SAS GENMOD) wurden zur Analyse verwendet. P-Werte dieser Analyse wurden nicht dargestellt. Die Anzahl der Spontanblutungen pro Jahr im Arm 2 wurde für die *Primary Efficacy Population* ausgewertet.

Primärer Sicherheitsendpunkt in Studie 3001: Auftreten von Hemmkörpern

Zur Schätzung der Inzidenz von Hemmkörpern (neu aufgetretene Fälle pro berücksichtigte Studienpopulation) in Studie 3001 sollten als Fälle alle Patienten mit Hemmkörpern berücksichtigt werden, unabhängig ihrer Albutrepenonacog-alfa-ED. Die berücksichtigte Studienpopulation umfasste alle Patienten mit mindestens 50 ED plus die Patienten < 50 ED aber mit Hemmkörperbildung. Ein zweiseitiges 95 %-KI nach Clopper-Pearson sollte berechnet werden. Wenn keine Hemmkörper beobachtet wurden, erfolgte die Berechnung der einseitigen 97,5 % oberen Konfidenzgrenze. Das Studienziel wurde erreicht, wenn die Obergrenze des KI unter 10,65 %

lag. Die Rationale für diesen Schwellenwert wurde nicht berichtet. Zusätzlich wurde das Auftreten der Hemmkörper (inkl. 95 %-KI) für die Safety Population berichtet.

Multiples Testen

Um die Multiplizität beim Testen in Studie 3001 zu berücksichtigen, wurde zunächst der Test zur Häufigkeit des Auftretens von Hemmkörpern durchgeführt. Bei einer Obergrenze von $\geq 10,65$ % des 97,5 % Konfidenzintervalls für das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, galt das Studienziel als verfehlt und eine weitere Testung der Zielkriterien würde nicht durchgeführt werden. Bei einem Risiko $< 10,65$ % folgte der Test auf Überlegenheit der prophylaktischen Behandlung gegenüber der Bedarfsbehandlung bezüglich AsBR. Für alle weiteren Analysen erfolgte keine Korrektur für Multiplizität. Die Ergebnisse wurden wie oben beschrieben anhand deskriptiver Statistiken dargestellt.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden in Studie 3001 für den primären Endpunkt AsBR in Arm 2 durchgeführt.

- Sensitivitätsanalyse 1: jeder fehlende Wert für die Prophylaxe-AsBR wird durch den mittleren in der Prophylaxe-Periode beobachteten Wert ersetzt.
- Sensitivitätsanalyse 2: jeder fehlende Wert für die Prophylaxe-AsBR wird durch den höchsten in der Prophylaxe-Periode beobachteten Wert ersetzt.
- Sensitivitätsanalyse 3: jeder fehlende Wert für die Prophylaxe-AsBR wird durch den AsBR-Wert der Bedarfsbehandlung des Patienten ersetzt.

Subgruppenanalysen

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ihr Studienverlauf sind für die Studien 2004, 3001 und 3002 in Tabelle 16 abgebildet.

Tabelle 16: Allgemeine Angaben zu den Studien 2004, 3001 und 3002

| Studie | 2004 | | 3001 ¹⁾ | | 3002 |
|---|-----------------|-----------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Prophylaxe | Bedarf | Prophylaxe | Bedarf | Prophylaxe |
| Eingeschlossene Patienten (n) | 13 | 4 | 40 | 23 | 27 |
| Patienten mit ≥ 1 Dosis, n | 13 | 4 | 40 | 23 | 27 |
| Teilnahme an chirurg. Substudie ²⁾ | | 1 | 3 | 1 | 2 |
| Frühzeitig. Studienabbruch, n (%) | 0 | 2 (50,0) | 3 (7,5) | 5 (21,7) | 0 |
| aufgrund von UE | 0 | 0 | 1 (2,5) | 1 (4,3) | 0 |
| Lost to follow up | 0 | 0 | 0 | 3 (13,0) | 0 |
| Protokollverletzung | 0 | 0 | 0 | 1 (4,3) | 0 |
| Wunsch des Patienten | 0 | 0 | 2 (5,0) | 0 | 0 |
| Sponsorent-scheidung | 0 | 2 (50,0) | 0 | 0 | 0 |
| Studienzeit (Tage) | | | | | |
| MW (SD) | k.A. | k.A. | 602,9 (168,2) | 459,8 (205,7) | 397,4 (77,4) |
| Median (min; max) | k.A. (281; 340) | k.A. (119; 169) | 623,0 (42; 844) | 426,0 (119; 736) | 382,0 (287; 554) |
| Albu. alfa – ED | | | | | |
| MW (SD) | k.A. | k.A. | 72,4 (22,1) | 51,5 (30,6) | 61,9 (12,63) |
| Median (min; max) | k.A. (45; 59) | k.A. (12; 14) | 72,0 (4; 103) | 51,0 (4; 91) | 58,0 (42; 94) |

¹⁾ Ein Teil der eingeschlossenen Patienten hat zuvor an Studie 2004 teilgenommen. Genaue Anzahl an Patienten ist unklar. Im Dossier werden zwischen 9–15 Patienten genannt.

²⁾ Die einzelnen Fallberichte der chirurgischen Substudien sind für die Bewertung des ZN nicht aussagekräftig und werden daher nicht weiter berücksichtigt.

Abkürzungen: Albu. alfa: Albutrepenonacog alfa; ED: Expositionstage; k.A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte Ereignisse

Studie 3003 („Extension“)

Zum Datenschnitt 09.01.2015 waren 80 Patienten in der noch laufenden Studie 3003 eingeschlossen und wurden behandelt:

- Arm 1 (n=60) und Arm 2 (n=16): Patienten aus bisherigen Albutrepenonacog-alfa-Studien
- Arm 3 (n=4): FIX-vorbehandelte Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen
- Arm 4 (n=0): nicht vorbehandelte Patienten

Die mittlere bisherige Studiendauer beträgt 6,8 Monate (min; max: 1,4; 11,1) und die mittlere Anzahl an Expositionstagen 22,3 (min; max: 1; 48). Damit erreichte zu diesem Datenschnitt keiner der Patienten innerhalb der Studie 3003 ≥ 50 Expositionstage.

Die Gesamtexpositionszeit für Albutrepenonacog alfa über alle Studien betrug 96 ED (min; max: 1; 198). Insgesamt haben 75 Patienten ≥ 50 und 35 Patienten ≥ 100 Expositionstage bis zum Datenschnitt erreicht.

Die Patientencharakteristika der Studien 2004, 3001 und 3002 sind in Tabelle 17 zusammengefasst. In den Studien 2004 und 3001 wurden jugendliche und erwachsene Patienten zwischen 12 und 61 Jahren eingeschlossen. In der Studie 3002 wurden Kinder im Alter von 1–10 Jahren untersucht. Alle Patienten waren männlich. Bezüglich der Charakterisierung der Krankheitsschwere wurden nicht von allen Patienten die FIX-Aktivitäts-Werte zu Studienbeginn berichtet. Innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn schwankte je nach Studie bzw. Studienarm die Anzahl der aufgetretenen Blutungen im Median zwischen 2 im Prophylaxe-Arm der Studie 3001 und 27 im Bedarfsarm der Studie 2004. Zu beachten ist, dass die Anzahl der Blutungen sowohl durch die Krankheitsschwere als auch durch die Art der Vortherapie beeinflusst wird, so dass die Behandlungsarme nicht vergleichbar sind. Mehr als drei Viertel der Patienten in den Prophylaxe-Armen der Studien erhielten vor Studienbeginn eine Prophylaxe-Therapie. In der Studie 2004 wiesen 29 % der Patienten und in der Studie 3001 38 % der Patienten hämophile Arthropathien auf. Bei Kindern war das Ereignis seltener.

Tabelle 17: Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen (Safety Population)

| Merkmal | Studie 2004 | | Studie 3001 | | Studie 3002 |
|--------------------------------|--------------------|---------------|--------------------|----------------|-------------------------|
| | Prophylaxe n=13 | Bedarf n=4 | Prophylaxe n=40 | Bedarf n=23 | Prophylaxe n=27 |
| Geschlecht, n (%) | | | | | |
| Männlich | 13 (100,0) | 4 (100,0) | 40 (100,0) | 23 (100,0) | 27 (100,0) |
| Alter (Jahre) | | | | | |
| Mittelwert (SD) | 23,2 (9,4) | 35,8 (9,7) | 31,6 (15,3) | 35,3 (11,1) | 5,9 (2,9) |
| Median (min; max) | 19,0 (13; 42) | 35,0 (27; 46) | 27,0 (12; 61) | 32,0 (18; 56) | 6,0 (1; 10) |
| Altersklasse, n (%) | | | | | |
| < 6 Jahre | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 (44,4) |
| 6 – < 12 Jahre | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 (55,6) |
| 12 – < 18 Jahre | 3 (23,1) | 0 | 7 (17,5) | 0 | 0 |
| ≥ 18 Jahre | 10 (76,9) | 4 (100,0) | 33 (82,5) | 23 (100,0) | 0 |
| Abstammung (genetisch), n (%) | | | | | |
| Kaukasier/weiß | 13 (100,0) | 4 (100,0) | 33 (82,5) | 19 (82,6) | 26 (96,3) |
| Asiate | 0 | 0 | 6 (15,0) | 4 (17,4) | 0 |
| Afroamerikaner | 0 | 0 | 1 (2,5) | 0 | 1 (3,7) |
| Region, n (%) | | | | | |
| Europa | 0 | 4 (100,0) | 21 (52,5) | 15 (65,2) | 20 (74,1) ¹⁾ |
| Asien | 0 | 0 | 6 (15,0) | 4 (17,4) | 0 |
| Mittlerer Osten | 13 (100,0) | 0 | 11 (27,5) | 0 | 4 (14,8) |
| Nordamerika | 0 | 0 | 2 (5,0) | 4 (17,4) | 1 (3,7) |
| Australien | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7,4) |
| Körpergröße (cm) ²⁾ | | | | | |
| Mittelwert (SD) | 172,8 (9,3) | 174,3 (9,0) | 173,5 (8,3) | 171,8 (9,7) | 119,3 (18,8) |

| Merkmal | Studie 2004 | | Studie 3001 | | Studie 3002 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Prophylaxe n=13 | Bedarf n=4 | Prophylaxe n=40 | Bedarf n=23 | Prophylaxe n=27 |
| Körpergewicht (kg) Mittelwert (SD) | 64,1 (12,2) | 75,7 (15,5) | 69,6 (14,5) | 75,1 (20,7) | 24,6 (10,9) |
| Zeit seit Diagnose moderate- schwere Hämophilie B (Monate) Mittelwert (SD) Median (min; max) | k.A. | k.A. | 331,7 (171,6) 303,8 (7,6; 713,5) | 385,5 (134,3) 355,7 (79,8; 644,8) | 61,1 (34,6) 62,4 (5,4; 120,1) |
| FIX-Aktivität (%) ³⁾⁴⁾ Mittelwert (SD) Median (min; max) | 2,3 (1,1) 2,2 (1,4; 4,1) | 0,2 (0,2) 0,1 (0,1; 0,5) | 2,7 (2,8) 2,1 (0,0; 14,1) | 1,9 (2,2) 1,2 (0,0; 8,1) | 2,3 (2,2) 1,6 (0,3; 9,4) |
| <i>Blutungen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn</i> | | | | | |
| Blutungen (gesamt) ⁵⁾ Mittelwert (SD) Median (min; max) | 14,0 (18,0) 6,0 (0; 50) | 27,0 (3,4) 27,0 (23; 31) | 3,4 (3,77) 2,0 (0; 14) | 24,3 (7,3) 23,5 (10; 50) | 7,0 (11,9) 3,0 (0; 42) |
| Spontanblutungen Mittelwert (SD) Median (min; max) | 9,2 (14,7) 1,0 (0; 45) | 27,0 (3,4) 27,0 (23; 31) | 1,5 (2,2) 0 (0; 9) | 16,6 (8,6) 17,0 (0; 29) | 3,9 (9,2) 0,0 (0; 34) |
| Trauma-induzierte Blutungen ⁶⁾ Mittelwert (SD) Median (min; max) | 4,5 (5,2) 3 (0; 15) | 0 | 1,6 (2,4) 0 (0; 10) | 5,8 (9,2) 2,0 (0; 38) | 3,0 (4,4) 2,0 (0; 22) |
| Blutungen unbekannter Ätiologie ⁷⁾ Mittelwert (SD) Median (min; max) | 0,4 (0,9) 0 (0; 3) | 0 | 0,3 (1,0) 0,0 (0; 5) | 2,0 (5,2) 0,0 (0; 23) | 0,3 (0,6) 0,0 (0; 2) |
| <i>FIX-Vorbehandlung</i> | | | | | |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Albutrepenonacog alfa

| Merkmal | Studie 2004 | | Studie 3001 | | Studie 3002 |
|---|--------------------|----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | Prophylaxe n=13 | Bedarf n=4 | Prophylaxe n=40 | Bedarf n=23 | Prophylaxe n=27 |
| Art der FIX-Vorbehandlung ⁸⁾ | | | | | |
| Routineprophylaxe | 10 (76,9) | k.A. | 34 (85,0) | 0 | 24 (88,9) |
| Post-OP | 0 | | 1 (2,5) | 0 | 0 |
| Vor Aktivitäten | 0 | | 2 (5,0) | 5 (21,7) | 0 |
| Nach Bedarf | 3 (23,1) | | 3 (7,5) | 17 (73,9) | 3 (11,1) |
| FIX - Expositionstage (kumulativ) | | | | | |
| Mittelwert (SD) | 861,9 (353,6) | 662,5 (131,5) | 941,9 (762,1) | 480,3 (448,5) | 392,2 (332,4) |
| Median (min; max) | 750 (415; 1450) | 625 (550; 850) | 890,0 (151; 4000) | 360 (151; 2150) | 300,0 (53; 1200) |
| <i>Komorbiditäten</i> | | | | | |
| Hämophile Arthropathie, n (%) | | 5 (29,4) | 18 (45,0) | 6 (26,1) | 2 (7,4) |
| Synovitis | | 3 (17,6) | 2 (5,0) | 0 | k.A. |
| HIV positiv | 0 | 0 | 7 (17,5) | 5 (21,7) | 0 |
| HCV positiv | 3 (23,1) | 2 (50,0) | 10 (25,0) | 13 (56,5) | k.A. |
| HBV positiv | 0 | 1 (25,0) | 1 (2,5) | 1 (4,3) | k.A. |

¹⁾ Inklusive 2 Patienten aus Russland

²⁾ Dargestellte Werte beziehen sich auf von der Safety Population abweichende n. 2004 – Prophylaxe n=12, 3002 – Prophylaxe n=26.

³⁾ Dargestellte Werte beziehen sich auf von der Safety Population abweichende n. 2004 – Prophylaxe n=10, Bedarf n=3, 3001 – Prophylaxe n=27, Bedarf n=18.

⁴⁾ Werte beziehen sich auf die Laboruntersuchung Tag 1, vor erster Einnahme der Studienmedikation; keine Baselinewerte verfügbar.

⁵⁾ Dargestellte Werte beziehen sich auf von der Safety Population abweichende n. 3001 – Bedarf n=22.

⁶⁾ Dargestellte Werte beziehen sich auf von der Safety Population abweichende n. 3001 – Bedarf n=21.

⁷⁾ Dargestellte Werte beziehen sich auf von der Safety Population abweichende n. 3001 – Prophylaxe n=39, Bedarf n=21.

⁸⁾ Berücksichtigt wurde das zuletzt verabreichte Regimen.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; FIX: Factor IX; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; k.A.: keine Angaben; n: Anzahl; SD: Standardabweichung

Begleitmedikation in den Studien 2004, 3001 und 3002

In Tabelle 18 sind die Begleitmedikationen der Patienten für die Studien 2004, 3001 und 3002 abgebildet. Die häufigsten Begleitmedikamente waren Analgetika wie Paracetamol und Ibuprofen.

Tabelle 18: Begleitmedikation, die $\geq 15\%$ der Patienten in einem Studienarm erhalten haben

| | Studie 2004 | Studie 3001 | | Studie 3002 |
|---|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|
| | Prophylaxe/ Bedarf n=17 | Prophylaxe n=40 | Bedarf n=23 | Prophylaxe n=27 |
| Jegliche Begleitmedikation | 9 (52,9) | 37 (92,5) | 23 (100,0) | 27 (100,0) |
| Paracetamol | 3 (17,6) | 17 (42,5) | 5 (21,7) | 18 (66,7) |
| Ibuprofen | 1 (5,9) | 6 (15,0) | 3 (13,0) | 8 (29,6) |
| Cox-2-Inhibitoren | 1 (5,9) | 8 (20,0) | 2 (8,7) | 0 |
| Influenza-Impfung | 1 (5,9) | 7 (17,5) | 3 (13,0) | 0 |
| Natürliche Opiumalkaloide | 0 | 6 (15,0) | 3 (13,0) | 2 (7,4) |
| Antivirale Therapie | 0 | 5 (12,5) | 4 (17,4) | 0 |
| Unspez. pflanzliche und traditionelle Arzneimittel | 0 | 6 (15,0) | 3 (13,0) | 4 (14,8) |
| Penicillin (Breitband) | 0 | 5 (12,5) | 4 (17,4) | 7 (25,9) |
| Diclofenac bzw. Diclofenac-Natrium | 0 | 6 (15,0) | 1 (4,3) | 0 |
| Protonenpumpeninhibitoren | 0 | 6 (15,0) | 2 (8,7) | 0 |
| Blutgerinnungsfaktoren (FIX, Nonacog alfa) | 0 | 4 (10,0) | 4 (17,4) | 4 (14,8) |
| Antifibrinolytika (Tranexamsäure, Aminocaprinsäure) | 2 (11,8) | 6 (15,0) | 1 (4,3) | 7 (25,9) |
| Opiumalkaloide und ihre Derivate | 1 (5,9) | 3 (7,5) | 4 (17,4) | 0 |

Begleitmedikation nach Häufigkeit in der pivotalen Studie 3001 dargestellt.

2.6.2 Mortalität

In keiner der Albutrepenonacog-alfa-Studien ist ein Todesfall aufgetreten.

2.6.3 Morbidität

Auftreten von Blutungen unter Prophylaxe, annualisierte Blutungsraten

Jugendliche und Erwachsene

Das Auftreten von Blutungsereignissen unter Prophylaxebehandlung gemessen als Anteil der Patienten mit mindestens einer Blutung ist getrennt nach Behandlungsregime (7-Tages-Intervall,

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Albutrepenonacog alfa

10-Tages-Intervall und 14-Tages-Intervall) für die Studien 2004 und 3001 in Tabelle 19 dargestellt. Bei der Mehrheit der aufgetretenen Blutungen handelte es sich um behandlungsbedürftige Blutungen. Alle aufgetretenen Blutungen wurden hinsichtlich des Schweregrades als leicht oder mittelschwer eingeschätzt.

Für die behandlungsbedürftigen Blutungen wurden annualisierte Blutungsraten (ABR; gesamt, spontan, traumainduziert, Gelenk) berechnet, die in Tabelle 20 dargestellt sind. Die medianen Gesamtblutungsraten unter Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im 7-Tages-Intervall variieren in den Studien 2004 und 3001 zwischen 2,3 und 0, wobei sich eine Spannweite der ABR zwischen 0 und 21 ergab. Für das 10-Tages-Intervall und 14-Tages-Intervall wurden mediane ABR von 0 (min; max: 0; 3) bzw. 1,1 (min; max: 0; 9,1) ermittelt.

Vergleich zu historischen Kontrollen

Der pU legt zum Vergleich ABR-Daten von anderen FIX-Präparaten vor. Für die meisten der identifizierten Studien ist jedoch bezüglich der Operationalisierung unklar, ob die in den Publikationen berichteten ABR alle aufgetretenen Blutungen oder nur die behandlungsbedürftigen Blutungen umfassen. Darüber hinaus ist zum Teil nicht nachvollziehbar, ob die gleichen Kalkulationen wie für die ABR in den Albutrepenonacog-alfa-Studien zu Grunde liegen oder ob krude Raten berechnet wurden. Eine Ausnahme bildet die Studie von Kavakli et al. zu Nonacog alfa [11], in der die verwendete Operationalisierung mit der der Albutrepenonacog-alfa-Studien als vergleichbar eingeschätzt wird. Für die anderen historischen Kontrollen kann auf dieser Informationsgrundlage nicht von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden, so dass deren ABR-Daten nicht für die Bewertung berücksichtigt werden.

In der Studie von Kavakli et al. wurde unter der wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa basierend auf den Daten von 25 Patienten im Alter von 12–65 Jahren eine mediane Gesamt-ABR von 2 (min; max: 0; 13,8; MW 3,6 [SD 4,6]) ermittelt [11]. Bei der Gegenüberstellung der Daten ist das hohe Verzerrungspotential zu beachten.

Primärer Endpunkt in Studie 3001

Der Vergleich der annualisierten Spontanblutungsrate (AsBR) unter Bedarfsbehandlung mit der AsBR unter Prophylaxe bei Patienten, die nach 26 Wochen Bedarfsbehandlung in die Prophylaxe mit wöchentlicher Albutrepenonacog-alfa-Infusion wechselten, wurde als primärer Endpunkt in der Studie 3001 definiert und wird im Folgenden ergänzend dargestellt.

Bei allen Patienten (n=19) trat unter der Bedarfsbehandlung (mittlere Dauer der Behandlungsperiode: 184 Tage) mindestens eine Spontanblutung auf (Anzahl an Spontanblutungen/Jahr: 13,6 [95 %-KI 11,0; 16,9]). In der nachfolgenden Prophylaxe-Periode (mittlere Dauer der Behandlungsperiode: 316 Tage) hatten 9 der 19 Patienten mindestens eine Spontanblutung (Anzahl an Spontanblutungen/Jahr: 0,6 [95 %-KI 0,2; 1,3]). Die mittlere AsBR betrug 14,6 (SD 8,4; Median 15,4 [min; max: 2,0; 39,5]) für die Bedarfsbehandlung und 0,7 (SD 1,2; Median 0,0 [min; max: 0,0; 4,2]) für die Prophylaxebehandlung. Daraus resultiert eine mittlere prozentuale Reduktion in der AsBR von 96,0 % unter Prophylaxe (SD 5,5; $p < 0,0001$).

Das Verhältnis der Spontanblutungen pro Jahr unter Prophylaxe im Vgl. zur Bedarfsbehandlung betrug 0,04 (95 %-KI 0,02; 0,09).

Sensitivitätsanalysen mit drei verschiedenen Imputationsmethoden für fehlende Werte (Vgl. Kapitel Statistische Methoden) erzielten mit 91 % und 96 % ähnliche Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der AsBR wie die primäre Analyse. Zusätzlich wurde eine Re-Analyse des

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Albutrepenonacog alfa

primären Endpunktes durchgeführt, bei der aktuellere Daten von 3 Patienten des Arms 2, die in Studie 3001 mindestens 12 Wochen, aber weniger als 26 Wochen behandelt wurden und anschließend in Studie 3003 wechselten und dort die 26-wöchige Prophylaxe-Behandlungsdauer erreichten, benutzt wurden. Das Ergebnis der Re-analyse (Reduktion in der AsBR: 94,5 %) unterstützt die Robustheit der primären Analyse.

Tabelle 19: Auftreten von Blutungen unter Prophylaxe in den Studien 2004 und 3001 (Patienten im Alter von 12–65 Jahre)

| | Studie 2004 | | Studie 3001 | | | | | | | | | |
|---|--|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------|---|--|---|----------------------|
| | Prophylaxe 7-d-Regime n=13 ¹⁾ | | Arm 1 | | | | | | | Arm 2 | | Gesamt |
| | | | 7-d-Intervall n=40 ²⁾ | | 10-d-Intervall n=7 ³⁾ | | 14-d-Intervall n=21 ⁴⁾ | | Gesamt n=40 | 7-d-Intervall- Prophylaxe n=19 ⁵⁾ | | 7d-Intervall n=59 |
| Patienten mit ≥ 1 Er- eignis, n (%) | Ereig- nisse | Patienten mit ≥ 1 Er- eignis, n (%) | Ereig- nisse | Patienten mit ≥ 1 Er- eignis, n (%) | Ereig- nisse | Patienten mit ≥ 1 Er- eignis, n (%) | Ereig- nisse | Ereig- nisse | Patienten mit ≥ 1 Er- eignis, n (%) | Ereig- nisse | Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | |
| Blutung, gesamt | 13 (100) | k.A. | 24 (60,0) | 85 | 3 (42,9) | 5 | 15 (71,4) | 76 | 166 | 12 (63,2) | 42 | 36 (61,0) |
| Behandlungs- bedürftige Blutung | 8 (61,5) | 47 | 19 (47,5) | 63 | 3 (42,9) | 5 | 12 (57,1) | 33 | 101 | 11 (57,9) | 37 | 30 (50,8) |
| Nichtbehandlungs- bedürftige Blutung | 5 (38,5) | k.A. | 9 (22,5) | 22 | 0 | 0 | 8 (38,1) | 43 | 65 | 2 (10,5) ⁶⁾ | 5 | 11 (18,6) |

¹⁾ Dauer der Behandlungsperiode unter 7-d-Prophylaxe-Arm der Studie 2004 in Tagen: MW (SD; min–max): 314,7 (20,1; 259–335)

²⁾ Dauer der Behandlungsperiode im 7-d-Intervall des Prophylaxe-Arms in Studie 3001: MW (SD; min–max): 349,7 (187,6; 22–640)

³⁾ Dauer der Behandlungsperiode im 10-d-Intervall des Prophylaxe-Arms in Studie 3001: MW (SD; min–max): 267,1 (132,8; 114–413)

⁴⁾ Dauer der Behandlungsperiode im 14-d-Intervall des Prophylaxe-Arms in Studie 3001: MW (SD; min–max): 354,0 (130,7; 98–575)

⁵⁾ Dauer der Behandlungsperiode im 7-d-Intervall des Arms 2 in Studie 3001: MW (SD; min–max): 315,7 (176,7; 14–525)

⁶⁾ Während der Bedarfsbehandlungsperiode traten bei diesen Patienten keine nichtbehandlungsbedürftigen Blutungen auf; alle aufgetretenen Blutungen waren behandlungsbedürftig.

Abkürzungen: d: Tage; k.A.: keine Angabe; n: Anzahl

Tabelle 20: Annualisierte Blutungsraten unter Prophylaxebehandlung mit Albutrepenonacog alfa in den Studien 2004 und 3001 (Efficacy Population)

| | Studie 2004 | Studie 3001 | | | | |
|---|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | | Arm 1 | | | Arm 2 | Arm 1 + 2 |
| | 7-d-Intervall n=13 | 7-d-Intervall n=40 ¹⁾ | 10-d-Intervall n=7 | 14-d-Intervall n=21 | 7-d-Intervall n=19 ¹⁾ | 7-d-Intervall n=59 |
| Annualisierte Gesamtblutungsrate (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient | | | | | | |
| n | 13 | 38 | 7 | 21 | 18 | 56 |
| MW (SD) | 4,4 (4,7) | 1,2 (1,8) | 0,8 (1,2) | 2,0 (2,7) | 2,9 (5,0) | 1,8 (3,2) |
| Median (min; max) | 2,3 (0,0; 14,0) | 0,0 (0,0; 6,0) | 0,0 (0,0; 3,0) | 1,1 (0,0; 9,1) | 1,2 (0,0; 21,1) | 0,6 (0,0; 21,1) |
| Annualisierte Spontanblutungsrate (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient | | | | | | |
| n | 13 | 38 | 7 | 21 | 18 | 56 |
| MW (SD) | 1,3 (1,5) | 0,5 (1,1) | 0,1 (0,3) | 1,1 (2,1) | 0,7 (1,2) | 0,6 (1,1) |
| Median (min; max) | 1,1 (0,0; 4,5) | 0,0 (0,0; 4,5) | 0,0 (0,0; 0,9) | 0,0 (0,0; 7,3) | 0,0 (0,0; 4,2) | 0,0 (0,0; 4,5) |
| Annualisierte Rate traumainduzierter Blutungen (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient | | | | | | |
| n | 13 | 38 | 7 | 21 | 18 | 56 |
| MW (SD) | 3,1 (3,9) | 0,7 (1,1) | 0,7 (1,2) | 0,6 (0,8) | 2,1 (4,1) | 1,2 (2,5) |
| Median (min; max) | 2,3 (0,0; 12,7) | 0,0 (0,0; 4,1) | 0,0 (0,0; 3,0) | 0,0 (0,0; 2,1) | 0,0 (0,0; 16,9) | 0,0 (0,0; 16,9) |
| Annualisierte Gelenkblutungsrate (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient | | | | | | |
| n | | 38 | 7 | 21 | 18 | 56 |
| MW (SD) | k.A. | 0,9 (1,4) | 0,3 (0,6) | 1,4 (2,7) | 2,5 (3,7) | 1,4 (2,5) |
| Median (min; max) | | 0,0 (0,0; 4,7) | 0,0 (0,0; 1,5) | 0,0 (0,0; 9,1) | 1,2 (0,0; 15,5) | 0,0 (0,0; 15,5) |

¹⁾ Die ABR wurde ab einer Behandlungsdauer von ≥ 12 Wochen berechnet. Patienten mit < 12 Behandlungswochen wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (7-d-Intervall – Arm 1: n=2; 7-d-Intervall – Arm 2: n=1).

Abkürzungen: d: Tage; k.A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Albutrepenonacog alfa

Kinder < 12 Jahre mit einer 7-tägigen Prophylaxe in Studie 3002

Bei 23 von 27 der Patienten (85 %) ist im Studienverlauf bei einer mittleren Behandlungsdauer von 385 Tagen mindestens eine Blutung aufgetreten (Tabelle 21). Die Gesamtanzahl der Blutungsepisoden betrug 124 für leichte bis mittelschwere Blutungen und 2 für schwere Blutungen. 106 der 126 Blutungen waren behandlungsbedürftig. Die 2 schweren Blutungsepisoden traten bei einem Patienten < 6 Jahren auf.

Tabelle 21: Auftreten von Blutungen unter Prophylaxe in der Studie 3002 (Patienten < 12 Jahre, Efficacy Population)

| | Alter < 6 Jahre, n=12 ¹⁾ | Alter 6 – < 12 Jahre, n=15 ²⁾ | Gesamt, n=27 ³⁾ | |
|---|--|---|--------------------------------------|------------|
| | Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | Ereignisse |
| Blutung, gesamt | 11 (91,7) | 12 (80,0) | 23 (85,2) | 126 |
| Behandlungsbedürftige Blutung | 11 (91,7) | 12 (80,0) | 23 (85,2) | 106 |
| Nichtbehandlungs- bedürftige Blutung | 7 (58,3) | 2 (13,3) | 9 (33,3) | 20 |

¹⁾ Dauer der Behandlungsperiode in der Altersgruppe < 6 Jahre in Tagen, MW (SD; min–max): 334,8 (39,5; 273–402)

²⁾ Dauer der Behandlungsperiode in der Altersgruppe 6 – < 12 Jahre in Tagen, MW (SD; min–max): 424,9 (77,8; 309–540)

³⁾ Dauer der Behandlungsperiode in der Gesamtstudienpopulation in Tagen, MW (SD; min–max): 384,9 (77,5; 273–540)

Für die behandlungsbedürftigen Blutungen lag die mediane Gesamt-ABR der Studienpopulation < 12 Jahre bei 3,1. Die Spanne der beobachteten Werte betrug 0–10,7 (Tabelle 22).

Tabelle 22: Annualisierte Blutungsraten unter Prophylaxebehandlung in Studie 3002 (Efficacy Population)

| | Alter < 6 Jahre n=12 | Alter 6 – < 12 Jahre n=15 | Gesamt n=27 |
|---|-------------------------|------------------------------|-----------------|
| Annualisierte Gesamtblutungsrate (Blutung/Jahr) pro Patient | | | |
| MW (SD) | 4,2 (3,6) | 3,4 (3,2) | 3,8 (3,3) |
| Median (min; max) | 2,6 (0,0; 10,7) | 3,4 (0,0; 9,5) | 3,1 (0,0; 10,7) |
| Annualisierte Spontanblutungsrate (Blutung/Jahr) pro Patient | | | |
| MW (SD) | 0,1 (0,3) | 1,0 (1,1) | 0,6 (0,9) |
| Median (min; max) | 0,0 (0,0; 1,0) | 0,8 (0,0; 3,5) | 0,0 (0,0; 3,5) |
| Annualisierte Gelenkblutungsrate (Blutung/Jahr) pro Patient | | | |
| MW (SD) | 1,2 (2,0) | 1,6 (1,7) | 1,4 (1,8) |
| Median (min; max) | 0,5 (0,0; 6,9) | 1,1 (0,0; 6,0) | 1,0 (0,0; 6,9) |

Abkürzungen: MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung

Kinder < 12 Jahre mit einer 14-tägigen Prophylaxe: Interimsanalyse der Studie 3003 (Datenschnitt: 28. Juli 2015)

In die Zwischenauswertung gingen ABR-Daten von 6 Kindern ein, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts (28. Juli 2015) im Median eine Behandlungsdauer von 263 Tagen aufwiesen. Die mediane Gesamt-ABR betrug 3,5 (min; max: 0,0; 8,2; MW 3,1 [SD 3,0]). Die mediane AsBR wurde mit 0 angegeben (min; max: 0; 2,7; MW 0,7 [SD 1,1]).

2.6.4 Lebensqualität

Jugendliche und Erwachsene

Die Lebensqualität wurde in dieser Population nicht erhoben.

Kinder < 12 Jahre

Für die Einschätzung der Lebensqualität wurde in der Studie 3002 bei Kindern ab 4 Jahren der Haemo-QoL eingesetzt, wobei für die Alterklasse 4–7 Jahre und die Altersklasse 8–12 Jahre altersspezifisch unterschiedliche Versionen des Haemo-QoL verwendet wurden.

Haemo-QoL

Für 17 der eingeschlossenen und mit wöchentlicher Albutrepenonacog-alfa-Prophylaxe behandelten Kinder lagen Ergebnisse zur Veränderung im Haemo-QoL im Vergleich zu Baseline vor (Tabelle 23). Das entspricht 85 % der 20 Patienten, die zu Studienbeginn den Haemo-QoL ausfüllten. Es wird nicht beschrieben, ob die 20 Patienten alle Kinder ≥ 4 Jahre in der Studienpopulation umfassen.

In der Subgruppe der 4–7-Jährigen (n=10) wurde am Studienende im Median eine Zunahme im Haemo-QoL um 4,7 Prozentpunkte beobachtet. Die Spannweite der individuellen Veränderungen wies dabei sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen auf (min; max: -23,1; 25,0). Insgesamt lässt sich für diese Altersgruppe jedoch keine bedeutende Verschlechterung der Lebensqualität ableiten. Bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren (n=7) nahm der mediane Haemo-QoL-TSS um 5,7 Prozentpunkte ab. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 18,6 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 1,8 Prozentpunkten, was insgesamt auf eine leicht verbesserte Lebensqualität schließen lässt.

Tabelle 23: Ergebnisse zum Haemo-QoL (Transformierter Scale Score¹) der Studie 3002

| | Baseline | Studienende | Veränderung zu Baseline |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Altersklasse 4 bis 7 Jahre | | | |
| n | 12 | 11 | 10 |
| MW (SD) | 20,9 (9,5) | 21,6 (11,5) | 3,0 (15,3) |
| Median (min; max) | 20,5 (7,7; 45,3) | 20,4 (5,6; 44,4) | 4,7 (-23,1; 25,0) |
| Altersklasse 8 bis 12 Jahre | | | |
| n | 8 | 7 | 7 |
| MW (SD) | 27,9 (6,4) | 20,4 (3,4) | -7,3 (7,1) |
| Median (min; max) | 27,4 (19,7; 41,7) | 21,3 (14,0; 24,2) | -5,7 (-18,6; 1,8) |

¹) hoher Wert im TTS (Skala 0–100) bedeutet niedrige Lebensqualität.

Historischer Vergleich

Mit Ausnahme der Studie von Valentino et al. [20] wurde in den historischen Kontrollen die Lebensqualität bei Kindern < 12 Jahren nicht untersucht. Da Valentino et al. den SF-36 zur Bewertung der Lebensqualität einsetzten und die Ergebnisse für 6–65-jährige Patienten zusammen berichtet wurden, sind die Daten für einen Vergleich nicht geeignet.

2.6.5 Sicherheit

In der Studienperiode der Studien 2004, 3001 und 3002 ist bei 78 % bis 96 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten, in der Studie 3003 betrug die Häufigkeit 36 % (Tabelle 24). Vier Patienten der Studie 3001 (Altersklasse 12–65 Jahre) und zwei Patienten der Studie 3002 (Altersklasse < 12 Jahre) wiesen mindestens ein schweres UE auf. Zwei Patienten der Studie 3001 erlitten ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Schwerwiegende UE traten bei 2 Patienten in Studie 3001, 4 Patienten der Studie 3002 und 2 Patienten der Studie 3003 auf.

Tabelle 24: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse in Studie 2004, 3001, 3002 und 3003

| | Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | | | | |
|--|---|--------------------|---------------|--------------------|--------------------|
| | 2004 ¹⁾ | 3001 ²⁾ | | 3002 ³⁾ | 3003 ⁴⁾ |
| | Gesamt n=17 | Arm 1 n=40 | Arm 2 n=23 | Prophylaxe n=27 | Gesamt n=80 |
| UE | 14 (82,4) | 36 (90,0) | 18 (78,3) | 26 (96,3) | 29 (36,3) |
| Schwere UE | 0 | 2 (5,0) | 2 (8,7) | 2 (7,4) | 0 |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 0 | 1 (2,5) | 1 (4,3) | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 2 (8,7) | 4 (14,8) | 2 (2,5) |

¹⁾ Dauer der Behandlungsperiode in Studie 2004 in Tagen; MW (SD; min–max): 271,5 (82,9; 105–335)

²⁾ Studiendauer in Studie 3001 in Tagen; MW (SD; min–max) – Arm 1: 602,9 (168,2; 42–844); Arm 2: 459,8 (205,7; 119–736)

³⁾ Studiendauer in Studie 3002 in Tagen; MW (SD; min–max): 397,4 (77,4; 287–554)

⁴⁾ Dauer der Behandlungsperiode in Studie 3003 in Tagen; MW (SD; min–max): 206,5 (73,1; 44–338)

Abkürzungen: n: Anzahl; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Historischer Vergleich

Unter Nonacog alfa wurde die Häufigkeit des Auftretens von SUE in der Altersklasse 12–65 Jahre mit 5,8 % [13] und 20,0 % [11] und in der Altersklasse 6–65 Jahre mit 10,0 % [20] berichtet. In den Nonacog-gamma-Studien trat bei 5,5 % der 12–65-Jährigen [22,23] und 13,0 % der < 12-Jährigen [19] ein SUE auf. Mit AlphaNine wurde bei einem der 25 Patienten (Altersklasse ≥ 12 Jahre) ein SUE beobachtet [14]. UE, die zum Studienabbruch führten, wurden unter Behandlung mit Nonacog alfa bei 2,0 % der Patienten in der Altersklasse 6–65 Jahre und unter Behandlung mit Nonacog gamma bei 1,4 % der Patienten zwischen 12–65 Jahren [22,23] berichtet. Bei der Gegenüberstellung mit den Albutrepenonacog-alfa-Daten ist das hohe Verzerrungspotential zu beachten.

Häufigste unerwünschte Ereignisse

Die am häufigsten in den Albutrepenonacog-alfa-Studien berichteten UE ($\geq 10\%$) sind klassifiziert nach Systemorganklasse für die jeweiligen Behandlungsintervalle in Tabelle 25 dargestellt. Zu den häufigsten UE zählen studienübergreifend Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Arthralgie.

Tabelle 25: UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm

| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term | Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | | | | |
|--|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 2004 | 3001 | | 3002 | 3003 |
| | 2004 n=17 | Prophylaxe n=40 | Bedarf n=23 | Gesamt n=27 | Gesamt n=80 |
| Infektionen u. parasitäre Erkrankungen | 4 (23,5) | 28 (70,0) | 12 (52,2) | 18 (66,7) | 11 (13,8) |
| Nasopharyngitis | 0 | 10 (25,0) | 6 (26,1) | 4 (14,8) | 6 (7,5) |
| Influenza | 0 | 4 (10,0) | 3 (13,0) | 1 (3,7) | 1 (1,3) |
| Infektionen der oberen Atemwege | 2 (11,8) | 5 (12,5) | 0 | 2 (7,4) | 0 |
| Bronchitis | 0 | 4 (10,0) | 1 (4,3) | 3 (11,1) | 0 |
| Muskel-Skelett- u. Bindegeweberkrankungen | 7 (41,2) | 24 (60,0) | 4 (17,4) | 8 (29,6) | 8 (10,0) |
| Arthralgie | 5 (29,4) | 9 (22,5) | 0 | 4 (14,8) | 3 (3,8) |
| Rückenschmerzen | 0 | 4 (10,0) | 2 (8,7) | 1 (3,7) | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 4 (23,5) | 16 (40,0) | 6 (26,1) | 3 (11,1) | 3 (3,8) |
| Kopfschmerzen | 3 (17,6) | 11 (27,5) | 4 (17,4) | 2 (7,4) | 3 (3,8) |
| Schwindel | 1 (5,9) | 4 (10,0) | 0 | 0 | 0 |
| Verletzungen, Vergiftungen u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 7 (41,2) | 16 (40,0) | 6 (26,1) | 10 (37,0) | 10 (12,5) |
| Verletzung der Extremitäten | 1 (5,9) | 5 (12,5) | 1 (4,3) | 1 (3,7) | 2 (2,5) |
| Prellung | 1 (5,9) | 3 (7,5) | 1 (4,3) | 5 (18,5) | 3 (3,8) |
| Platzwunde | 2 (11,8) | 1 (2,5) | 2 (8,7) | 1 (3,7) | 1 (1,3) |
| Handfraktur | 2 (11,8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kopfverletzung | 1 (5,9) | 0 | 0 | 3 (11,1) | 2 (2,5) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 1 (5,9) | 16 (40,0) | 5 (21,7) | 10 (37,0) | 7 (8,8) |
| Diarrhoe | 0 | 2 (5,0) | 3 (13,0) | 2 (7,4) | 1 (1,3) |
| Zahnschmerzen | 0 | 4 (10,0) | 1 (4,3) | 2 (7,4) | 1 (1,3) |

| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term | Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | | | | |
|---|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 2004 | 3001 | | 3002 | 3003 |
| | 2004 n=17 | Prophylaxe n=40 | Bedarf n=23 | Gesamt n=27 | Gesamt n=80 |
| Erkrankungen d. Haut u. d. Unterhautzellgewebes | 1 (5,9) | 9 (22,5) | 1 (4,3) | 3 (11,1) | 3 (3,8) |
| Allgemeine Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort | 3 (17,6) | 9 (22,5) | 1 (4,3) | 9 (33,3) | 5 (6,3) |
| Pyrexie | 0 | 1 (2,5) | 0 | 9 (33,3) | 3 (3,8) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | 0 | 7 (17,5) | 2 (8,7) | 7 (25,9) | 3 (3,8) |
| Husten | 0 | 3 (7,5) | 0 | 4 (14,8) | 0 |
| Untersuchungen¹⁾ | 1 (5,9) | 1 (2,5) | 3 (13,0) | 1 (3,7) | 1 (1,3) |
| Erkrankungen d. Blut- u. Lymphatischen Systems | 0 | 2 (5,0) | 1 (4,3) | 4 (14,8) | 0 |
| Augenerkrankungen | 2 (11,8) | 3 (7,5) | 0 | 2 (7,4) | 3 (3,8) |

¹⁾ darunter: Gewicht erniedrigt, Kreatinphosphatkinase erhöht, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Hämoglobin erniedrigt, Serumferritin erniedrigt

Reihenfolge der UE nach Häufigkeit der Preferred Terms in der pivotalen Studie 3001

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Die UE von besonderem Interesse sind Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen, Infektionen an der Kathetereinstichstelle sowie das Auftreten von FIX-Hemmkörpern und Antikörpern gegen den Wirkstoff oder das Wirtszellprotein. In keiner der Albutrepenonacog-alfa-Studien sind diese UE aufgetreten, mit der Einschränkung, dass in Studie 2004 Antikörper gegen das Wirtszellprotein nicht gemessen wurden. Als Ergebnis des primären Endpunktes der Studie 3001 wurde die Inzidenz von Hemmkörpern mit 0 (95 %-KI 0,0; 7,3) beschrieben.

Historischer Vergleich

In den Studien zum historischen Vergleich sind keine Thromboembolien und/oder katheterassoziierten Thrombosen aufgetreten oder wurden nicht berichtet. Bei einem Kind < 6 Jahre (4,0 %) mit Nonacog-alfa-Behandlung [15] und einem Kind < 12 Jahre (4,3 %) mit Nonacog-gamma-Behandlung [19] sind Infektionen an der Kathetereinstichstelle aufgetreten. In den anderen Studien sind keine Ereignisse aufgetreten bzw. es wurden dazu keine Informationen in den Publikationen gegeben.

Hemmkörper gegen FIX wurden in allen Studien untersucht. Bei einem nicht vorbehandelten Kind < 6 Jahre (4,0 %) sind nach Nonacog-alfa-Behandlung FIX-Hemmkörper gemessen worden [15]. Darüber hinaus liegen keine Informationen aus den Studien bezüglich des Auftretens von Antikörpern gegen den Wirkstoff oder das Wirtszellprotein vor bzw. es wurde berichtet, dass keine Antikörper aufgetreten sind. Die Limitationen der historischen Kontrollen sind zu beachten.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Albutrepenonacog alfa

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Albutrepenonacog alfa

Albutrepenonacog alfa ist indiziert zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Es ist zugelassen als Arzneimittel 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. Die EMA weist darauf hin, dass sie die Aufrechterhaltung der Orphan Designation auf Grundlage der Verlängerung der Dosisintervalle gegenüber der Therapiealternativen als gerechtfertigt ansieht.

Vier Studien wurden für die Nutzenbewertung herangezogen. Ein Einschlusskriterium in allen Studien war eine maximale FIX-Restaktivität von 2 %, die eine moderate bis schwere Hämophilie B beschreibt. Die Studienpopulationen umfassen männliche Patienten, die bereits mit einer FIX-Substitutionstherapie behandelt worden sind, aber keine Hemmkörper gegen FIX aufwiesen. Die Studien untersuchten Patienten der Altersklasse 12–65 Jahre sowie der Altersklasse < 12 Jahre.

Somit decken die berücksichtigten Studienpopulationen nur einen Teil des Anwendungsgebietes ab. Die Effekte von Albutrepenonacog alfa bei Patienten mit leichter bis moderater Hämophilie (FIX > 2 %), bei weiblichen Patienten oder älteren Patienten mit altersassoziierten Komorbiditäten sind durch die Studien bisher nicht abgebildet. Ebenso sind noch keine Informationen für nicht vorbehandelte Hämophilie-B-Patienten verfügbar; diese werden im Rahmen der derzeit laufenden Phase-3b-Studie generiert.

3.2 Design und Methodik der Studien

Bei den Zulassungsstudien handelt es sich um unkontrollierte Studien.

Die Studie 2004 ist eine offene, zweiarmige, multizentrische Phase-1/2-Studie zur Bewertung von Albutrepenonacog alfa bei 12–65-jährigen vorbehandelten Hämophilie-B-Patienten. Im Arm 1 der Studie wurde die 7-tägige Prophylaxe-Behandlung (n=13) über 9–11 Monate untersucht. Im Arm 2 wurden 4 Erwachsene nach Bedarf über 4–6 Monate behandelt. Ziel der Studie war die Untersuchung unerwünschter Ereignisse einschließlich der FIX-Hemmkörper und Albutrepenonacog-alfa-Antikörper sowie der Veränderungen von Laborparametern. Statistische Hypothesen wurden nicht formuliert. Zum Studienende wiesen die Patienten im Arm 1 zwischen 45 und 59 Expositionstage mit Albutrepenonacog alfa und im Arm 2 zwischen 12 und 14 Expositionstage auf. Nach Abschluss der Studie nahm ein Großteil der Patienten an der nachfolgenden Studie 3001 teil.

Die pivotale Studie 3001 ist eine offene zweiarmige Phase-2/3-Studie zur Bewertung von Albutrepenonacog alfa bei 12–65-jährigen vorbehandelten Patienten. Im Arm 1 (n=40) wurde die 7-tägige Prophylaxe-Behandlung über 26 bis 30 Wochen mit anschließender Prophylaxe im 7-, 10- oder 14-Tagesintervall über \geq 30 Wochen untersucht. Im Arm 2 erfolgte bei Erwachsenen (n=23) zunächst für 26 Wochen eine Behandlung nach Bedarf. Danach wechselten die Patienten des Armes 2 weitere 26 Wochen in die 7-tägige Prophylaxe-Behandlung. Die primären Endpunkte waren die annualisierte Rate der Spontanblutungen (AsBR) während der Bedarfsbehandlungsperiode im Vergleich zur AsBR während der Prophylaxe-Behandlungsperiode als Wirksamkeitsendpunkt und die Bildung von Inhibitoren gegen FIX als Sicherheitsendpunkt. Der primäre End-

punkt wurde statistisch getestet. Die mediane Anzahl an Expositionstagen mit Albutrepenonacog alfa lag bei 72 im Arm 1 und bei 51 im Arm 2.

Die Studie 3002 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-3-Studie zur Untersuchung von Albutrepenonacog alfa bei Kindern < 12 Jahren. Alle Patienten (n=27) erhielten eine wöchentliche Prophylaxe über einen Zeitraum im Median von 13 Monaten und erreichten im Median 58 Expositionstage. Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Pharmakokinetik und der Sicherheit von Albutrepenonacog alfa. Statistische Hypothesen wurden nicht formuliert.

Ein Großteil der o. g. Studienpatienten wird im Rahmen der aktuell laufenden Studie 3003 weiterbehandelt. Die Studie 3003 ist eine offene, vierarmige, multizentrische Phase-3b-Studie zur Bewertung von Albutrepenonacog alfa in der Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen. In den vier Studienarmen werden folgende Patientenpopulationen behandelt:

- Arm 1 und Arm 2: Patienten aus Studie 3001 oder 3002
- Arm 3: Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen
- Arm 4: nicht vorbehandelte Patienten ≤ 18 Jahre

Ziel der Studie ist die Generierung von Langzeitdaten und von Daten zu nicht vorbehandelten Patienten. Es liegt eine Zwischenauswertung zu Sicherheitsendpunkten von 80 Patienten (Datenschnitt: 09.01.2015) und eine Wirksamkeitsauswertung von 6 Patienten < 12 Jahren (Datenschnitt: 28.07.2015) vor. Die mittlere Studiendauer zum Datenschnitt 9. Januar 2015 beträgt 6,8 Monate mit einer Spanne zwischen 1 und 11 Monaten.

In den Studien erfolgte die Zuordnung zu den Studienarmen in Abhängigkeit der Vortherapie. Patienten, die bisher Prophylaxe erhielten, wurden der Prophylaxe-Behandlung zugeordnet. Das spiegelt sich in der Blutungsrate vor Studienbeginn wieder. Die Anzahl der Blutungen innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn war in den Prophylaxe-Gruppen geringer als bei Patienten, die der Behandlung nach Bedarf zugeordnet wurden. So lag die Anzahl der Blutungen im letzten Jahr für die Prophylaxe-Gruppen im Median zwischen 3 und 6 (mit einer Spanne von 0 bis 50 Blutungen) und bei den Bedarfsbehandlungsgruppen zwischen 24 und 27 (mit einer Spanne von 10 bis 50 Blutungen). Vor Applikation einer Dosis Albutrepenonacog alfa im Rahmen der Pharmakokinetik-Bestimmung (nicht bei allen Patienten durchgeführt) wiesen die untersuchten Patienten im Median eine FIX-Aktivität zwischen 0,1 und 1,2 (Spannweite 0,0–8,1) in den Bedarfsbehandlungsgruppen und zwischen 1,6 und 2,2 (Spannweite 0,0–14,1) in den Prophylaxe-Gruppen auf. Da nicht von allen Patienten die FIX-Aktivitäts-Werte zu Baseline vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob es sich bei den Maximalwerten um Einzelbefunde handelt, die z. T. durch Testungenauigkeiten oder Tagesschwankungen auftraten, oder ein Teil der Patienten generell höhere FIX-Restaktivitäten im Sinne der Krankheitsschwere der Hämophilie aufwies.

Die Prävalenzspanne der hämophilen Arthropathien weist mit 45 % im Arm 1 und 26 % im Arm 2 der Studie 3001 (29 % in Studie 2004, 2 % in Studie 3002) ebenfalls auf eine hinsichtlich des klinischen Zustandes bzw. der Krankheitsgeschichte heterogene Studienpopulation hin.

In den Studien wurden nur wenige patientenrelevante Endpunkte gemessen. Der Fokus der Untersuchungen lag, wie in der EMA-Leitlinie zur Untersuchung von FIX-Präparaten [8] empfohlen, auf Pharmakokinetik, Faktorverbrauch und Sicherheit. Informationen zur Verbesserung von Schmerzen oder Funktionseinschränkungen von Gelenken liegen aus den

Studien nicht vor. Die von der EMA geforderte Mindestanzahl an Expositionstagen (50 ED) wurde von der Mehrheit der Patienten erreicht.

Der pU legt für einen historischen Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit anderen in Deutschland zugelassenen FIX-Präparaten Literaturdaten vor, die über eine systematische Recherche identifiziert wurden. Ein naiver indirekter Vergleich ist in der Regel nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Auf Grundlage der durchgeführten unkontrollierten Studien ist jedoch kein anderer Vergleich möglich. Die vorgelegten Daten zum historischen Vergleich wurden für die Nutzenbewertung teilweise ergänzend hinzugezogen, um Einschätzungen zu den Effekten der bisherigen FIX-Substitutionstherapien zu ermöglichen. Dabei muss beachtet werden, dass die Verwendung historischer Kontrollen mit einem hohen Verzerrungspotential (z. B. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle, Selektionsbias) einhergeht.

Der pU hat insgesamt 9 Studien zu plasmatischen oder rekombinanten FIX-Präparaten identifiziert. Die Recherche nach historischen Kontrollen ist transparent beschrieben und wird als systematisch und sensitiv eingeschätzt. Nach Bewertung der Patienten- und Studiencharakteristika wurde nur eine Studie für den Wirksamkeitsvergleich anhand des in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunktes ABR als geeignet eingeschätzt. Für die anderen Studien liegen nicht genügend Informationen vor, um zu beurteilen, ob die Studienpopulationen und die Operationalisierungen des Endpunktes jährliche Blutungsraten als vergleichbar anzusehen sind. Der Haemo-QoL wurde in den historischen Kontrollstudien nicht verwendet, sodass keine Daten zum Vergleich der Lebensqualität vorliegen. Die Ergebnisse zu relevanten Sicherheitsendpunkten (SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, und UE von besonderem Interesse) der historischen Kontrollen wurden in der Nutzenbewertung deskriptiv dargestellt.

3.3 Wirksamkeit

Mortalität

In den Albutrepenonacog-alfa-Studien traten keine Todesfälle auf.

Der pU präsentiert im Modul 4 des Dossiers zusätzlich eine Modellierung der Mortalität durch intrakranielle Blutungen in Abhängigkeit der Blutungsneigung bei ≥ 24 -Jährigen anhand eines Markov-Modells. Dabei wurde nicht plausibel dargelegt, warum die Altersklasse der ≥ 24 -Jährigen für die Modellierung der Mortalität durch intrakranielle Blutungen in Abhängigkeit der Blutungsneigung gewählt wurde. Generell ist von einem deutlich geringeren Risiko älterer Patienten für intrakranielle Blutungen als bei Kindern auszugehen [18]. In dem Markov-Modell wurden 6 Gesundheitszustände (schwere Hämophilie B ohne intrakranielle Blutung, leichter Schlaganfall, schwerer Schlaganfall, Zustand nach leichtem/schwerem Schlaganfall, Tod) unterschieden und die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen dargestellt. Basierend auf den Blutungsraten für verschiedene FIX-Präparate, die der pU bereits als historische Vergleiche genutzt hat, wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet. Neben den Limitationen, die sich aus den historischen Kontrollgruppen ergeben, ist die Aussagekraft der Berechnungen durch die mangelnde Validität der anderen in das Modell eingegangenen Daten (z. B. Häufigkeit einer intrakraniellen Blutung) und fehlende Berücksichtigung von Effektmotifikatoren/Confoundern sehr gering. Insgesamt ist diese Modellierung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Annualisierte Blutungsrate

Die medianen Gesamtblutungsraten unter Prophylaxe bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Albutrepenonacog alfa im 7-Tages-Intervall lagen in den Studien 3001 und 2004 zwischen 0 und 2,3. Die Spanne der individuellen ABR von 0 bis 21 verdeutlicht eine hohe Varianz unter den Patienten. Bei Kindern < 12 Jahren lag die mediane Gesamt-ABR bei 3,1 mit einer Spanne von 0–10,7. Ob diese Unterschiede aufgrund patientenindividueller Charakteristika (Krankheits-schwere) auftraten oder Behandlungseffekte darstellen, kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen nicht beurteilt werden. Eine Blutungsrate von 21 erscheint jedoch hoch. In der historischen Kontrolle mit Nonacog alfa wurden mit einer medianen Gesamt-ABR von 2 (min; max: 0; 14) ähnliche Werte berichtet [11], jedoch kann aufgrund der stark eingeschränkten Validität des Vergleiches keine abschließende Beurteilung des Effektes von Albutrepenonacog alfa erfolgen.

Für das 10-Tages-Intervall und 14-Tages-Intervall wurden mit Albutrepenonacog alfa in der Altersgruppe 12–65 Jahre mediane ABR von 0 bzw. 1,1 ermittelt, wobei diese Werte auf geringeren Stichproben von 7 bzw. 21 Patienten basieren. Zu beachten ist, dass der Wechsel auf ein höheres Behandlungsintervall in Abhängigkeit des klinischen Zustandes erfolgte. Ein Vergleich der Intervalle untereinander ist nicht sinnvoll, da die Werte nicht nur durch den Behandlungseffekt, sondern auch die individuelle Krankheitsschwere beeinflusst werden.

Die annualisierte Gelenkblutungsrate wurde in den Studien 3001 und 3002 erhoben. Im 7-d-Intervall lagen die Raten im Median zwischen 0 und 1,2 (Spanne zwischen 0–15,5), im 10-d-Intervall und im 14-d-Intervall im Median jeweils bei 0. Bei Kindern < 12 Jahre war die annualisierte Gelenkblutungsrate mit einem Median von 1 vergleichbar niedrig (< 6 Jahre: Median 0,5 [Spanne 0–6,9], 6 bis < 12 Jahre: Median 1,1 [Spanne 0–6]).

Generell ist aufgrund der fehlenden parallelen Kontrollgruppen nicht abschließend beurteilbar, ob Veränderungen in der ABR unter Albutrepenonacog alfa auftraten. Rein deskriptiv könnten die aggregierten Daten zur Anzahl der innerhalb der letzten 12 Monate aufgetretenen Blutungen herangezogen werden, um eine grobe Einschätzung bezüglich einer Veränderung zu ermöglichen. Solche Vorher-Nachher-Vergleiche sind naturgemäß mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden, so dass die Aussagekraft der Daten ähnlich wie die der historischen Kontrollen sehr gering wäre. Zudem ist die unterschiedliche Operationalisierung einschließlich Kalkulation und Datenerhebung zu beachten, so dass insgesamt keine valide Daten für einen Vergleich zur Verfügung stehen.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen sind keine Aussagen zu Morbiditätsveränderungen unter Albutrepenonacog alfa anhand der Studiendaten zur annualisierten Blutungsrate möglich. Todesfälle sind nicht aufgetreten. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials können aus dem naiven Vergleich keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

3.4 Lebensqualität

Veränderungen in der Lebensqualität wurden bei Kindern ≥ 4 Jahren in der Studie 3002 anhand des Haemo-OoL untersucht, wobei für die Altersklassen 4–7 Jahre und 8–12 Jahre altersspezifisch unterschiedliche Fragebogenversionen eingesetzt wurden. Zu Studienbeginn füllten

insgesamt 20 Patienten und am Studienende 18 Patienten die Fragebögen aus. Von 17 Patienten lagen Angaben zur Veränderung zu Baseline vor. Unklar ist dabei, wie groß die Subgruppe der ≥ 4 -Jährigen insgesamt in der Studie 3002 war und ob alle Patienten, die theoretisch den Haemo-QoL ausfüllen konnten, in der Stichprobe abgebildet waren.

In der Altersklasse der 4–7-Jährigen ($n=10$) wurde am Studienende im Median eine Zunahme im Haemo-QoL um 4,7 Prozentpunkte ermittelt, wobei die Spannweite der individuellen Veränderungen sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen einschloss. Bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren ($n=7$) reduziert sich der Haemo-QoL-TSS im Median um 5,7 Prozentpunkte. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 18,6 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 1,8 Prozentpunkten. Eine statistische Testung der Veränderung erfolgte nicht. Informationen zur klinischen Relevanzschwelle des Haemo-QoL-Scores fehlen.

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Die Veränderung der Lebensqualität wurde bei Kindern ≥ 4 Jahren anhand des Haemo-QoL gemessen. Der Haemo-QoL wird als ein valides Instrument zur Bewertung der krankheits-spezifischen Lebensqualität eingeschätzt. In der Altersklasse der 8–12-Jährigen scheint sich die Lebensqualität unter Albutrepenonacog alfa tendenziell zu verbessern, während das in der jüngeren Altersklasse nicht der Fall ist, wobei die sehr geringe Stichprobe berücksichtigt werden muss. Da keine Informationen zur klinischen Relevanz einer Veränderung vorliegen und Tests auf Signifikanz der Veränderung fehlen, können für die Bewertung des Zusatznutzens keine abschließenden Aussagen getroffen werden.

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien 2004, 3001, 3002 und 3003 erhoben und deskriptiv zusammengefasst. Zu den häufigsten UE zählen studienübergreifend Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Arthralgie. Innerhalb der Studienperioden trat bei 4 Patienten (6,3 %) der Studie 3001 (Altersklasse 12–65 Jahre) und 2 Patienten (7,4 %) der Studie 3002 (Altersklasse < 12 Jahre) mindestens ein schweres UE auf. Bei 2 Patienten (3,2 %) der Studie 3001 kam es zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE. SUE traten bei 2 Patienten (3,2 %) in Studie 3001, 4 Patienten (14,8 %) der Studie 3002 und 2 Patienten (2,5 %) der Studie 3003 auf.

In keiner der historischen Kontrollstudien gab es mehr als einen Therapie-Abbrecher aufgrund von UE; allerdings finden sich nicht in allen Publikationen Angaben dazu. Das Auftreten von SUE variierte zwischen 5,5 % und 20 %.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen, Infektionen an der Kathetereinstichstelle sowie das Auftreten von FIX-Hemmkörpern und Antikörpern gegen den Wirkstoff oder das Wirtszellprotein genannt. Diese UE

sind bei keinem Patienten unter Albutrepenonacog alfa aufgetreten, mit der Einschränkung, dass in Studie 2004 Antikörper gegen das Wirtszellprotein nicht gemessen wurden.

Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen traten in den historischen Kontrollen entweder nicht auf bzw. wurden in den Publikationen nicht berichtet. Jeweils ein Kind entwickelte in einer Studie zu Nonacog alfa und Nonacog gamma Infektionen an der Kathetereinstichstelle. Hemmkörper gegen FIX sind in den historischen Kontrollstudien nur bei einem nicht-vorbehandelten Kind nach Behandlung mit Nonacog alfa aufgetreten.

Zu beachten ist, dass die Studiengrößen der Albutrepenonacog-alfa-Studien und der historischen Kontrollen zwischen 17 und 80 Patienten variierten und die Studien z. T. zu klein waren, um seltene Ereignisse zu detektieren. So wird die Häufigkeit der Hemmkörperbildung mit unter 5 % beschrieben [24], wobei das Risiko auch abhängig von Mutationstyp und der FIX-Restaktivität ist. Insgesamt lassen sich auf dieser Datengrundlage keine Unterschiede in der Sicherheit quantifizieren.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Zusammenfassend sind Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch Albutrepenonacog alfa aufgrund fehlender paralleler Kontrollgruppen nicht abschätzbar.

4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Hämophilie durchgeführt werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von IDELVION bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Albutrepenonacog alfa ist indiziert zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).

Die Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa basiert auf den zulassungsbegründenden Studien CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3002 und CSL654_3003 (im Folgenden Studie 2004, 3001, 3002 und 3003 genannt).

Es handelt sich bei allen Studien um unkontrollierte Studien, so dass die Aussagekraft der Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens gering ist. Die über eine systematische Literaturrecherche identifizierten und vorgelegten Daten der historischen Kontrollen waren für eine vergleichende Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit wenig aussagekräftig bzw. nicht geeignet.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Albutrepenonacog-alfa-Studien werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 26: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der Studien

| Endpunkt | Ergebnisse |
|---|--|
| Mortalität | |
| Todesfälle | Keine Ereignisse aufgetreten |
| Morbidität | |
| Annualisierte Gesamtblutungsrate unter Prophylaxe ¹⁾ | <p>Altersgruppe 12–65 Jahre</p> <p><u>Studie 2004:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 7-d-Intervall (n=13): Median 2,3 (min; max: 0,0; 14,0) <p><u>Studie 3001:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 7-d-Intervall, Arm 1 (n=38): Median 0,0 (min; max: 0,0; 6,0) 10-d-Intervall, Arm 1 (n=7): Median 0,0 (min; max: 0,0; 3,0) 14-d-Intervall, Arm 1 (n=21): Median 1,1 (min; max: 0,0; 9,1) 7-d-Intervall, Arm 2 (n=18): Median 1,2 (min; max: 0,0; 21,1) <p>Altersgruppe < 12 Jahre</p> <p><u>Studie 3002:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 7-d-Intervall (n=27): Median 3,1 (min; max: 0,0; 10,7) <p><u>Studie 3003:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 14-d-Intervall (n=6): Median 3,5 (min; max: 0,0; 8,2) |
| Annualisierte Gelenkblutungsrate unter Prophylaxe ¹⁾ | <p>Altersgruppe 12–65 Jahre</p> <p><u>Studie 3001:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 7-d-Intervall, Arm 1 (n=38): Median 0,0 (min; max: 0,0; 4,7) 10-d-Intervall, Arm 1 (n=7): Median 0,0 (min; max: 0,0; 1,5) 14-d-Intervall, Arm 1 (n=21): Median 0,0 (min; max: 0,0; 9,1) 7-d-Intervall, Arm 2 (n=18): Median 1,2 (min; max: 0,0; 15,5) <p>Altersgruppe < 12 Jahre</p> <p><u>Studie 3002:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 7-d-Intervall (n=27): Median 1,0 (min; max: 0,0; 6,9) |

| Endpunkt | Ergebnisse |
|---|--|
| Lebensqualität | |
| Haemo-QoL ²⁾ | Veränderung zu Baseline in Studie 3002 (Prophylaxe im 7-d-Intervall) Altersklasse 4–7 Jahre (n=10) • Median 4,7 (min; max: -23,1; 25,0) Altersklasse 8–12 Jahre (n=7) • Median -5,7 (min; max: -18,6; 1,8) |
| Sicherheit | |
| SUE ³⁾ | Studie 2004: 0 Studie 3001, Arm 1: 0 Studie 3001, Arm 2: 2/23 (8,7 %) Studie 3002: 4/27 (14,8 %) Studie 3003: 2/80 (2,5 %) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ³⁾ | Studie 2004: 0 Studie 3001, Arm 1: 1/40 (2,5 %) Studie 3001, Arm 2: 1/23 (4,3 %) Studie 3002: 0 Studie 3003: 0 |
| Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen ³⁾ | Keine Ereignisse aufgetreten |
| Infektionen an der Kathetereinstichstelle ³⁾ | Keine Ereignisse aufgetreten |
| FIX-Hemmkörper ³⁾ | Keine Ereignisse aufgetreten |
| Antikörper gg. den Wirkstoff / das Wirtszellprotein ³⁾ | Keine Ereignisse aufgetreten |

¹⁾ ABR = Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungsepisoden/(Anzahl der Tage vom Beginn der Behandlungsphase bis zur Beendigung der Studie/365,25)

²⁾ Transformierter Total Score: Skala 0–100; hohe Werte = niedrige Lebensqualität

³⁾ Patienten mit mindestens 1 Ereignis

Abkürzungen: d: Tage; gg: gegen; Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire; MW: Mittelwert; n: Anzahl; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Referenzen

1. **Bolton-Maggs PH, Pasi KJ.** Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361(9371):1801-1809.
2. **Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al.** Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. *Haemophilia* 2002;8 Suppl 2:47-54.
3. **ClinicalTrials.gov.** Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B [online]. 03.02.2016. Rockville (USA): National Institutes of Health (NIH); 2013. [Zugriff: 04.04.2016]. (NCT00484185). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00484185>.
4. **CSL Behring.** Abbreviated Clinical Study Report for Study CSL654_3003: A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B [unveröffentlicht]. 2015.
5. **CSL Behring.** Clinical Study Report for Study CSL654_2004: A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B [unveröffentlicht]. 2013.
6. **CSL Behring.** Clinical Study Report for Study CSL654_3001: A Phase 2/3 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B [unveröffentlicht]. 2014.
7. **CSL Behring.** Clinical Study Report for Study CSL654_3002: A Phase 3 Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B [unveröffentlicht]. 2015.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products [online]. London (GBR): EMA; 2015. [Zugriff: 27.06.2016]. (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev 1). URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Idelvion: European public assessment report EMA/CHMP/213825/2016 [online]. 25.02.2016. London (GBR): EMA; 2016. [Zugriff: 27.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003955/WC500207382.pdf.
10. **Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, Bullinger M, Perez Garrido R, Kellermann E, et al.** Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia* 2004;10 Suppl 1:26-33.
11. **Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, et al.** Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2016(22):381-388.
12. **Konkle BA, Josephson NC, Fletcher S.** Hemophilia B [online]. 05.06.2014. Seattle (USA): University of Washington; 2000. [Zugriff: 27.06.2016]. (GeneReviews®). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/>.

13. **Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, et al.** Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2007;13:233-243.
14. **Lissitchkov T, Matysiak M, Zavisla K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, et al.** A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine((R)) , a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17:590-596.
15. **Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA.** Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010;16:460-468.
16. **Riva S, Bullinger M, Amann E, von Mackensen S.** Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:139.
17. **Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, et al.** Safe switching from a pdFIX (Immunine(R)) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia* 2014;20:674-681.
18. **Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al.** Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005;11(5):452-458.
19. **Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, et al.** Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia* 2015;21:196-203.
20. **Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P.** Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014;20:398-406.
21. **Von Mackensen S, Bullinger M, Haemo-Qo L. Group.** Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia* 2004;10 Suppl 1:17-25.
22. **Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE, et al.** Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. *Haemophilia* 2014;20:362-368.
23. **Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, et al.** Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. *Haemophilia* 2014;20:15-24.
24. **World Federation of Hemophilia (WFH).** Guidelines for the management of hemophilia, 2nd edition [online]. Québec (CAN): WFH; 2012. [Zugriff: 27.06.2016]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.