

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

*Rekombinantes Fusionsprotein aus
Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP
(IDELVION®)*

CSL Behring GmbH

Modul 4A

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten
mit Hämophilie B
(kongenitaler Faktor IX-Mangel)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	53
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	71
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	78
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	82

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	84
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	85
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	85
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	85
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	85
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	86
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	86
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	89
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	89
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	89
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	89
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	90
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	91
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	93
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	95
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	99
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	102
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	103
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	105
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	105
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	131
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	132
4.3.2.3.3.1	Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.2	Faktorverbrauch in der Prophylaxe – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.3	Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen.....	166
4.3.2.3.3.4	Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen	181
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	190
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	196
4.3.2.3.3.7	Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.3.8	Mortalität – weitere Untersuchungen	218
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	222
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	222
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	224
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	224

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	245
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	246
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	246
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	246
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	247
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	247
4.6	Referenzliste.....	248
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		260
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		270
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		274
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		276
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		284
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		340

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa.....	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu Eftrenonacog alfa.....	19
Tabelle 4-3: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	21
Tabelle 4-4: Zusammenfassung – Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen (MAIC) (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	22
Tabelle 4-5: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	23
Tabelle 4-6: Zusammenfassung – Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen (MAIC) (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	25
Tabelle 4-7: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Kinder < 12 Jahre).....	30
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa.....	44
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu Eftrenonacog alfa.....	45
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	83
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	84
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	86
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	86
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	88
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	90
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	90
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	91
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	94
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	95
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	99
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT Eftrenonacog alfa	101
Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	102
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit der zVT Eftrenonacog alfa.....	103
Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa	104

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	106
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	110
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa (I/II).....	114
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa (II/II)	115
Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa	121
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa	123
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa (I/II).....	125
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa (II/II)	127
Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa.....	131
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	132
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate in weiteren Untersuchungen	134
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	135
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa.....	140
Tabelle 4-55: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)	143
Tabelle 4-56: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)	143
Tabelle 4-57: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	145
Tabelle 4-58: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	146
Tabelle 4-59: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Kinder < 12 Jahre).....	148
Tabelle 4-60: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Kinder < 12 Jahre).....	148

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen (MAIC).....	149
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Faktorverbrauch in der Prophylaxe – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe in weiteren Untersuchungen	151
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch für die Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	153
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa.....	160
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch für die Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen (MAIC).....	164
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pharmakokinetik in weiteren Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	170
Tabelle 4-70: FIX-Aktivität (I.E./dl) im Plasma im zeitlichen Verlauf aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	172
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa.....	178
Tabelle 4-72: Übersicht über die zentralen PK-Parameter in den Studien zu Albutrepenonacog alfa und in den Studien zu Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	179
Tabelle 4-73: Übersicht über die zentralen PK-Parameter in den Studien zu Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa in den Studien zu Eftrenonacog alfa (Kinder < 12 Jahre).....	180
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen.....	181
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behandlung von Blutungen in weiteren Untersuchungen	183
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlung von Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	184
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlung von Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa.....	188
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen	191

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	192
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa	194
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen	198
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	199
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	200
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: UESI aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	203
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa.....	206
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa	207
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunktes Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen	212
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern in weiteren Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	215
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa	217
Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen	218
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in weiteren Untersuchungen.....	219
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	220
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa	221
Tabelle 4-97: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	222
Tabelle 4-98: Übersicht über die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa auf Grundlage der einzelnen Endpunkte.....	243
Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	245
Tabelle 4-100 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach Albutrepenonacog alfa.....	261

Tabelle 4-101 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach Albutrepenonacog alfa	262
Tabelle 4-102 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach Albutrepenonacog alfa	263
Tabelle 4-103 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach Albutrepenonacog alfa.....	264
Tabelle 4-104 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach Albutrepenonacog alfa	265
Tabelle 4-105 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach Albutrepenonacog alfa	266
Tabelle 4-106 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach Eftrenonacog alfa.....	267
Tabelle 4-107 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach Eftrenonacog alfa	268
Tabelle 4-108 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach Eftrenonacog alfa	269
Tabelle 4-109 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in Clinicaltrials.gov	270
Tabelle 4-110 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in EU-CTR ..	270
Tabelle 4-111 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in WHO ICTRP.....	271
Tabelle 4-112 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in Clinicaltrials.gov	272
Tabelle 4-113 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in EU-CTR ..	272
Tabelle 4-114 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in WHO ICTRP.....	272
Tabelle 4-115 (Anhang): Studienregistersuche nach Eftrenonacog alfa in Clinicaltrials.gov	272
Tabelle 4-116 (Anhang): Studienregistersuche nach Eftrenonacog alfa in EU-CTR	273
Tabelle 4-117 (Anhang): Studienregistersuche nach Eftrenonacog alfa in WHO ICTRP.....	273
Tabelle 4-118 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	274
Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Eftrenonacog alfa im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	275
Tabelle 4-120 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa	277
Tabelle 4-121 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zu Eftrenonacog alfa.....	280

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_2004.....	285
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3001.....	291
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3002.....	300
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3003.....	306
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CSL654_5005.....	314
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie B-LONG.....	319
Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Kids B-LONG.....	329
Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie B-YOND.....	335
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_2004.....	341
Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3001.....	350
Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3002.....	359
Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3003.....	369
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-LONG.....	379
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kids B-LONG.....	390
Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-YOND.....	401

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	82
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	96
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Eftrenonacog alfa.....	98
Abbildung 5: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_2004)	176
Abbildung 6: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach Infusion von 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa oder 50 I.E./kg Körpergewicht des vorhergehenden FIX-Präparats im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_3001)	176
Abbildung 7: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa oder des vorhergehenden FIX-Präparats im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_3002)	177
Abbildung 8: Flussdiagramm für Studie CSL654_2004.....	290
Abbildung 9: Flussdiagramm für Studie CSL654_3001	299
Abbildung 10: Flussdiagramm für Studie CSL654_3002.....	305
Abbildung 11: Flussdiagramm für Studie CSL654_3003.....	314
Abbildung 12: Flussdiagramm für Studie CSL654_5005.....	318
Abbildung 13: Flussdiagramm für Studie B-LONG	328
Abbildung 14: Flussdiagramm für Studie Kids B-LONG	334
Abbildung 15: Flussdiagramm für Studie B-YOND.....	339

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
ADA	Nicht neutralisierender Antikörper (Anti-drug antibodies)
ALT	Alanin-Aminotransferase
A_{\max}	Maximale Aktivität
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem des BfArM (neu)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem des BfArM (alt)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AsBR	Annualisierte Spontanblutungsrate
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
AUC_{0-t}	Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration
$AUC_{t-\infty}$	Fläche unter der Kurve extrapoliert bis unendlich
BE	Bethesda-Einheit
BMI	Body Mass Index
CD4	Cluster of Differentiation 4
CHO	Ovar des Chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
CHO-KLAT	Canadian Hemophilia Outcomes – Kids' Life Assessment Tool
CL	Clearance
C_{\max}	Maximale Plasmakonzentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Variationskoeffizient (Coefficient of Variation)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNAUC	Dosis-normierte Fläche unter der Kurve
DSMC	Datenüberwachungskomitee (Data Safety Monitoring Committee)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECLA	Elektrochemo-Lumineszenz-Assay
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
ED	Expositionstage (Exposure Days)

EG	Europäische Gemeinschaft
EHF	Extended Half Life Factor
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-Y	European Quality of Life – 5 Dimensions – Version für Kinder
EU	Europäische Gemeinschaft (European Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
Haemo-QoL	Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICH	Intrakranielle Blutung (Intracranial Hemorrhage)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
I.E.	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Wiederfindungsrate (Incremental Recovery)
ITT	Intention to Treat
i.v.	Intravenös
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-adjusted Indirect Comparison
Max	Maximum
Min	Minimum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Mittlere Verweilzeit (Mean Residence Time)
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
PDCO	Ausschuss für Kinderarzneimittel (Paediatric Committee)
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term (nach MedDRA)
PTP(s)	Vorbehandelte(r) Patient(en) (Previously Treated Patient[s])
PUPs	Zuvor unbehandelte Patienten (Previously Untreated Patients)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie(n) (Randomized Controlled Trial[s])
rIX-FP	Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – Albutrepenonacog alfa
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class; nach MedDRA)
sqrt	Quadratwurzel (Square root)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
VSS	Verteilungsvolumen im Steady State
Vz	Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von IDELVION® (Wirkstoff: rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX [FIX] und Albumin [rIX-FP]); internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa) bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) im vorliegenden Dossier mit dem Handelsnamen und/oder dem internationalen Freinamen angegeben. Die für das vorliegende Dossier relevante zVT umfasst laut Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) alle in Deutschland aktuell zur Behandlung der Hämophilie B zugelassenen rekombinanten FIX-Präparate. Aus diesem zVT-Pool kommen nach Ansicht von CSL Behring ausschließlich halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate und von den beiden aktuell in Deutschland zugelassenen Präparaten dieser Klasse lediglich Eftrenonacog alfa (Alprolix®) als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung in Betracht, da nur dieses Präparat eine mit Albutrepenonacog alfa deckungsgleiche Zielpopulation aufweist und einen durch den G-BA in einem Nutzenbewertungsverfahren zugestandenen Zusatznutzen besitzt. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wird im vorliegenden Dossier folglich gegenüber Eftrenonacog alfa abgeleitet.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der Studien, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegen, ergänzt um Daten aus Folgestudien.

Datenquellen

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Zulassungsstudien. Grundlage der Zulassungsentscheidung waren die Studien CSL654_3001 (jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten) und CSL654_3002 (pädiatrische Hämophilie B-Patienten), unterstützt durch Daten aus der Studie CSL654_2004 (jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten) und der Studie CSL654_3003 (pädiatrische, jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten). Ergänzt werden diese Daten durch weitere, nach der Zulassung erhobene Resultate aus der Studie CSL654_3003 und der aktuell laufenden nichtinterventionellen Beobachtungsstudie CSL654_5005 (pädiatrische, jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten). Für die zVT Eftrenonacog alfa werden öffentlich verfügbare Daten aus den zulassungsbegründenden Studien B-LONG (jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten), Kids B-LONG (pädiatrische Hämophilie B-Patienten) und B-YOND (pädiatrische, jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten) herangezogen. Alle Studien sowohl zu Albutrepenonacog alfa als auch zu Eftrenonacog alfa wurden nicht-vergleichend durchgeführt. Angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungs- und sonstigen Studien wird daher die verfügbare Evidenz zu Albutrepenonacog alfa mit Hilfe eines nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleichs in Relation zu Eftrenonacog alfa dargestellt. Zur Verbesserung der Evidenzqualität werden darüber hinaus in den grundlegenden

patientenrelevanten Endpunkten Annualisierte Blutungsrate (Gesamt- und Spontanblutungsrate) und Faktorverbrauch in der Prophylaxe die Resultate in Form einer Matching-adjusted Indirect Comparison (MAIC)-Analyse mit denen von Eftrenonacog alfa verglichen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien, die zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden die im Folgenden aufgeführten Ein-/Ausschlusskriterien definiert (und in Abschnitt 4.2.2 begründet).

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B (Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $\leq 2\%$)	1	Unvorbehandelte Patienten Patienten mit: - Hämophilie A - Hämophilie B mit Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $> 2\%$ - anderen Erkrankungen	1
Intervention	Behandlung mit Albutrepenonacog alfa nach den Vorgaben der Fachinformation	2	Behandlung mit abweichender Therapie	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt werden berichtet (Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse)	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	Mindestens prospektive Studien	5	Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, In-vitro-Studien	5
Studiendauer	Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie ≥ 6 Monate	6	Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern unter 6 Monaten	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse; in der Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Registersuche gefunden wurden	7

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu Eftrenonacog alfa

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B (Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $\leq 2\%$)	1	Unvorbehandelte Patienten Patienten mit: - Hämophilie A - Hämophilie B mit Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $> 2\%$ - anderen Erkrankungen	1
Intervention	Behandlung mit Eftrenonacog alfa nach den Vorgaben der Fachinformation	2	Behandlung mit abweichender Therapie	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt werden berichtet (Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse)	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	Mindestens prospektive Studien	5	Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, In-vitro-Studien	5
Studiendauer	Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie ≥ 6 Monate	6	Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern unter 6 Monaten	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse; in der Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Registersuche gefunden wurden	7
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

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

Bei der verfügbaren Evidenz zu FIX-Produkten handelt es sich nahezu ausnahmslos um nicht-vergleichende Studien. Ursächlich hierfür sind grundlegende praktische Probleme und ethische Bedenken, die der Durchführung einer kontrollierten Studie in einer sehr seltenen Erkrankung wie der Hämophilie B im Wege stehen. Kriterien, die üblicherweise zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise herangezogen werden, sind bei einer solchen Datengrundlage nicht anwendbar. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wird daher verzichtet.

In der Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien lässt sich keiner der für nicht-randomisierte und epidemiologische Studien empfohlenen Berichtsstandards

vollständig für die Darstellung der für neue Blutgerinnungsfaktor-Produkte üblichen Studien anwenden. Für die tabellarische Beschreibung wird daher das für randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) vorgesehene Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement herangezogen. Im Text wird, soweit wie möglich, sowohl gemäß CONSORT- als auch gemäß Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement dargestellt.

Neben den zulassungsrelevanten Studien zu Albutrepenonacog alfa werden Nutzenbewertungsdokumente, Publikationen oder Registereinträge zu geeigneten Studien mit Eftrenonacog alfa über eine systematische Literatur- bzw. Registerrecherche identifiziert. Die Darstellung der in diesen Quellen berichteten Ergebnisse bildet die Grundlage für den hier dargestellten historischen Vergleich bzw. in ausgewählten Endpunkten, für eine MAIC-Analyse. MAIC ist eine validierte Methode zur Adjustierung der Population, die sicherstellt, dass Vergleiche zwischen ausgewogeneren Patientenpopulationen durchgeführt werden als dies bei naiven indirekten Vergleichen der Fall wäre. Für die MAIC-Analyse im vorliegenden Dossier wurden das Alter und die FIX-Aktivität der Patienten zu Baseline als Matchingvariablen herangezogen.

Jeder der für die Beschreibung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa herangezogenen Studienendpunkte wird als patientenrelevant eingestuft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Annualisierte Blutungsrate

Prophylaxe

In der Studie CSL654_3001 ergab sich in der reinen Prophylaxebehandlung mit allen drei untersuchten Regimen (Behandlung alle 7, alle 10 und alle 14 Tage) jeweils eine mediane Spontanblutungsrate von 0 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtblutungsrate belief sich in diesem Studienarm unter Berücksichtigung aller Behandlungsfrequenzen auf 1,1 Blutungen pro Jahr. In Arm 2 der Studie CSL654_3001 (26 Wochen Bedarfsbehandlung; gefolgt von 26 Wochen Prophylaxe in 7-tägigem Intervall) wurde während der Prophylaxe (in der zweiten Hälfte der Studie) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 (Gesamtblutungsrate 1,2) verzeichnet.

In der Studie CSL654_3003 ergaben sich für die Behandlungsarme alle 7 Tage und alle 21 Tage mediane spontane Blutungsrate von 0 Blutungen pro Jahr. Für die 10-tägige Behandlungsfrequenz lag die mediane spontane Blutungsrate bei 0,3 Blutungen pro Jahr und bei einer 14-tägigen Behandlung ergab sich eine mediane spontane Blutungsrate von 0,4 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtraten lagen im Median für eine Behandlung alle 7 Tage bei 1,3 Blutungen pro Jahr, alle 10 Tage 0,8 Blutungen pro Jahr, alle 14 Tage 0,9 Blutungen pro Jahr und alle 21 Tage 0,3 Blutungen pro Jahr.

In der Studie CSL654_2004 wurde in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 1,1 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 2,3 verzeichnet.

In der Studie CSL654_5005 ergab sich bei den 12- bis <18-Jährigen in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 1,0. Bei den über 18-Jährigen zeigten sich in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 0,1. Bei der Gruppe der Behandlung alle 10 Tage zeigte sich eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 0,3.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurden die Resultate der Studie B-LONG zu Eftrenonacog alfa herangezogen. Tabelle 4-3 bietet eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte Spontanblutungsrate von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa in der Gegenüberstellung.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Behandlungsfrequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	alle 7 Tage	≥ 12 Jahre	1,13	1,26
	CSL654_3001	38	gesamt (alle 7, 10 oder 14 Tage)	≥ 12 Jahre	0	0,70
	s. o.	38	alle 7 Tage	s. o.	0	0,52
	s. o.	7	alle 10 Tage	s. o.	0	0,13
	s. o.	21	alle 14 Tage	s. o.	0	1,07
	CSL654_5005	13	alle 7 Tage	≥ 18 Jahre	0	0,94
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)		53				0,82
Eftrenonacog alfa	B-LONG	61	1x pro Woche	≥ 12 Jahre	1,04	1,65
	s. o.	26	individualisiert	≥ 12 Jahre	0,88	1,42
Eftrenonacog alfa (gepoolt)		87				1,58
Abkürzungen: s. o.: Siehe oben						

Die gepoolte annualisierte Spontanblutungsrate für Patienten, die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa erhielten, liegt bei 0,8. Für Eftrenonacog alfa ergibt sich eine gepoolte annualisierte Spontanblutungsrate von 1,6. Im historischen Vergleich der beiden FIX-Präparate wurde demnach mit Albutrepenonacog alfa eine deutlich niedrigere Spontanblutungsrate erreicht. Für die Gesamtblutungsrate zeigte sich (1,7 bei Albutrepenonacog alfa gegenüber 2,9 bei Eftrenonacog alfa) ein ähnlich deutliches Bild. Insgesamt deuten die Ergebnisse des historischen Vergleichs darauf hin, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Eftrenonacog alfa seltener Blutungen auftreten.

Beachtenswert ist zudem, dass sich in der zentralen pivotalen Phase-II/III-Studie zu Albutrepenonacog alfa (CSL654_3001), in der eine Applikationsfrequenz von bis zu 14 Tagen möglich war, besonders niedrige Blutungsrate ergaben (sowohl in Bezug auf spontane Blutungen als auch insgesamt). In dieser Studie zeigte sich in der Gesamtpopulation eine

annualisierte Spontanblutungsrate von 0 (Gesamtblutungsrate 1,1) im Median und von 0,7 (Gesamtblutungsrate 1,6) im Mittel; auch das sind Werte, die deutlich unterhalb derjenigen liegen, die zu Eftrenonacog alfa berichtet wurden. In der Extensionsstudie CSL654_3003 wurden ausgewählte erwachsene Patienten sogar in einem 21-tägigen Intervall behandelt; die in dieser Gruppe beobachteten Werte (annualisierte Spontanblutungsrate 0 [Gesamtblutungsrate 0,3] im Median und 0,6 [Gesamtblutungsrate 1,2] im Mittel) liegen im Vergleich noch niedriger. In der Konsequenz kann bei Patienten >18 Jahre gemäß europäischer Zulassung eine weitere Verlängerung des Behandlungsintervalls mit Albutrepenonacog alfa über eine 14-tägige Frequenz hinaus (auf bis zu 21 Tage) in Betracht gezogen werden.

MAIC-Analyse

Tabelle 4-4: Zusammenfassung – Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen (MAIC) (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

	Albutrepenonacog alfa		Eftrenonacog alfa		Behandlungseffekt MWD [95%-KI]; p-Wert
	n	Mittel (SD)	n	Mittel (SD)	
Studie CSL654_3001 vs. Studie B-LONG					
Alter: ≥ 12 Jahre					
Jegliche Prophylaxeintervalle					
Spontane Blutung					
Vor Gewichtung	32	0,70 (1,12)	87	1,58 (2,03)	-0,88 [1,46; -0,30] 0,0028
Nach Gewichtung	12,13	0,59 (1,05)			-1,00 [1,71; -0,28] 0,0065
Gesamtrate					
Vor Gewichtung	32	1,40 (1,48)	87	2,88 (2,88)	-1,05 [-2,32; 0,22] 0,1056
Nach Gewichtung	11,82	1,03 (1,33)			-1,42 [-2,81; -0,04] 0,0442
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjusted Indirect Comparison; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung					

Die Ergebnisse der MAIC-Analyse unterstreichen die im historischen Vergleich gewonnenen Eindrücke zum Endpunkt Annualisierte Blutungsrate in der Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre: Es ergibt sich nach Gewichtung der Daten zu Albutrepenonacog alfa im Vergleich der mittleren annualisierten Spontanblutungsraten eine Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-Konfidenzintervall (KI)] von -1,0 ([-1,71; -0,28]; $p=0,007$) und im Vergleich der mittleren annualisierten Gesamtblutungsraten eine MWD [95%-KI] von -1,4 ([-2,8; -0,04]; $p=0,044$); jeweils statistisch signifikant zugunsten von Albutrepenonacog alfa. Dadurch wird die nach dem historischen Vergleich getroffene Beobachtung bekräftigt, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Eftrenonacog alfa seltener Blutungen auftreten.

Bedarfsbehandlung

In der Studie CSL654_2004 betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate in der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung insgesamt 22,2 (Gesamtblutungsrate 26,9). In der Studie CSL654_3001 lagen die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate der Patienten in Arm 2 während der Bedarfsbehandlung bei 11,6 bzw. 18,7 im Median (13,3 bzw. 20,3 im Mittel). Somit zeigten diese Patienten eine deutliche Reduktion ihrer Blutungsrate im Vergleich zum Zwölfmonatszeitraum vor der Studie (mittlere Spontanblutungsrate 16,6; mittlere Gesamtblutungsrate 24,3). Dies deutet daraufhin, dass auch Patienten in der Bedarfsbehandlung

von der verlängerten Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa profitieren können; welche nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit der zVT Eftrenonacog alfa wurde, um die Ergebnisse mehrerer Studien zusammenzufassen, für Albutrepenonacog alfa ein gepoolter Mittelwert der Blutungsrate ermittelt. Für Eftrenonacog alfa wird nur in der Studie B-LONG ein Mittelwert zur Spontanblutungsrate bei der Bedarfsbehandlung von Patienten >12 Jahre berichtet. Eine Übersicht über die Spontan- und Gesamtblutungsrate in den Einzelstudien zuzüglich gepoolter Blutungsrate der FIX-Präparate findet sich in Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Spontanblutungsrate					
Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4 ^a	≥ 12 Jahre	22,22	21,74
	CSL654_3001	22 ^a	≥ 12 Jahre	11,57	13,26
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)		22			13,92
Eftrenonacog alfa	B-LONG	27	≥ 12 Jahre	11,8	12,93
Eftrenonacog alfa (gepoolt)		27			12,93
Gesamtblutungsrate					
Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4 ^a	≥ 12 Jahre	26,88	26,80
	CSL654_3001	22 ^a	≥ 12 Jahre	18,65	20,28
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)		22			20,79
Eftrenonacog alfa	B-LONG	27	≥ 12 Jahre	17,96	18,7
Eftrenonacog alfa (gepoolt)		27			18,7

a: Alle vier Patienten im Bedarfsbehandlungsarm der Studie CSL654_2004 wurden später in Studie CSL654_3001 (Arm 2) eingeschlossen und erhielten dort ebenfalls eine Bedarfsbehandlung. Somit liegen insgesamt von 22 Patienten Daten vor, die in Studie CSL654_2004 und/oder Studie CSL654_3001 eine Bedarfsbehandlung erhielten.

Unter Albutrepenonacog alfa beträgt die gepoolte mittlere Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung 13,9 pro Jahr. Der für Eftrenonacog alfa für die mittlere Spontanblutungsrate berichtete Wert (12,9) liegt in derselben Größenordnung wie der gepoolte Wert für Albutrepenonacog alfa. Auch hinsichtlich der annualisierten mittleren Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung liegt der berichtete Mittelwert für die Gesamtblutungsrate von Eftrenonacog alfa (18,7) in derselben Größenordnung wie der gepoolte Wert für Albutrepenonacog alfa (20,8).

Albutrepenonacog alfa bietet Patienten in der Bedarfsbehandlung einen langanhaltenden Schutz vor Folgeblutungen. Der historische Vergleich mit Eftrenonacog alfa zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

In der Studie CSL654_2004 ergab sich für die Prophylaxe ein mittlerer monatlicher Verbrauch von 243,2 Internationalen Einheiten (I.E.)/kg Körpergewicht pro Patient.

In der Studie CSL654_3001 lag der mittlere monatliche Verbrauch pro Patient mit der 7-tägigen Behandlungsfrequenz bei 202,7 I.E./kg Körpergewicht (Arm 1) bzw. 191,7 I.E./kg Körpergewicht (Arm 2), mit der 10-tägigen Behandlungsfrequenz bei 201,5 I.E./kg Körpergewicht und mit der 14-tägigen Behandlungsfrequenz bei 157,4 I.E./kg Körpergewicht. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Präparat der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit 256,5 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als die medianen Faktorverbräuche mit Albutrepenonacog alfa während der Studie.

In der Studie CSL654_3003 ergab sich im Mittel ein monatlicher prophylaktischer Verbrauch pro Patient von 206,4 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Prophylaxe, von 212,3 I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Prophylaxe, 158,0 I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz und 146,9 I.E./kg Körpergewicht bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz.

In der Studie CSL654_5005 betrug der geschätzte Gesamtverbrauch bei einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz im Mittel 165,2 I.E./kg Körpergewicht in der Gruppe der 12- bis <18-Jährigen und 137,7 I.E./kg Körpergewicht bei den über 18-Jährigen. Eine Prophylaxe mit 10- bzw. 14-tägiger Behandlungsfrequenz wurde nur bei über 18-Jährigen durchgeführt. Bei der 10-tägig durchgeführten Prophylaxe lag der geschätzte Gesamtverbrauch im Mittel bei 57,8 I.E./kg Körpergewicht pro Monat und in der 14-tägig durchgeführten Prophylaxe bei 45,7 I.E./kg Körpergewicht pro Monat.

Für die Patienten, die in der Studie B-LONG eine wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxebehandlung mit Eftrenonacog alfa erhielten, wird ein mittlerer monatlicher Verbrauch von 198,3 I.E./kg Körpergewicht berichtet; bei den Patienten in der Behandlungsgruppe mit Intervall-optimierter individualisierter Prophylaxe ein mittlerer monatlicher Verbrauch von 260,0 I.E./kg Körpergewicht. In der Folgestudie B-YOND errechnet sich für die mit Eftrenonacog alfa weiterbehandelten Patienten aus B-LONG in der wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxebehandlung ein medianer monatlicher Verbrauch von 210,9 I.E./kg Körpergewicht; in der Intervall-optimierten individualisierten Prophylaxe ein medianer monatlicher Verbrauch von 220,9 I.E./kg Körpergewicht. Für die Patienten mit modifizierter Prophylaxe errechnet sich ein medianer monatlicher Verbrauch von 296,6 I.E./kg Körpergewicht.

Der mittlere monatliche Faktorverbrauch in der Prophylaxe liegt in den Studien mit Albutrepenonacog alfa (zwischen 45,7 und 243,2 I.E./kg Körpergewicht, je nach Studie und Behandlungsfrequenz) somit in der Gegenüberstellung mit den berichteten bzw. aus den verfügbaren Daten abgeleiteten mittleren bzw. medianen monatlichen Verbrauchsmengen für Eftrenonacog alfa (zwischen 198,3 und 296,6 I.E./kg Körpergewicht) größtenteils (und zum Teil deutlich) niedriger.

*MAIC-Analyse*Tabelle 4-6: Zusammenfassung – Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen (MAIC) (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

	Albutrepenonacog alfa		Eftrenonacog alfa		Behandlungseffekt MWD [95%-KI]; p-Wert
	n	Mittel (SD)	n	Mittel (SD)	
Studie CSL654_3001 vs. Studie B-LONG					
Alter: ≥ 12 Jahre					
Jegliche Prophylaxeintervalle					
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]					
Vor Gewichtung	53	154,86 (45,60)	87	216,73 (47,99)	-61,87 [-77,75; -45,98] <0,0001
Nach Gewichtung	22,84	139,96 (54,07)			-76,77 [-101,13; 52,41] <0,0001
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjusted Indirect Comparison; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung					

Die Resultate der MAIC-Analyse unterstreichen die mittels historischem Vergleich gewonnenen Erkenntnisse bezüglich des Endpunkts Faktorverbrauch in der Prophylaxe: bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre ergibt sich nach Gewichtung der Daten zu Albutrepenonacog alfa im Vergleich mit Eftrenonacog alfa eine statistisch signifikante MWD [95%-KI] von -76,8 I.E./kg Körpergewicht ([-101,1; 52,4] $p < 0,0001$) zugunsten von Albutrepenonacog alfa; entsprechend einem um diesen Wert niedrigeren monatlichen Verbrauch.

Pharmakokinetik

In der Studie CSL654_2004 wurde den Patienten für die Pharmakokinetik (PK)-Bewertung jeweils eine Dosis von 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa infundiert. In Studie CSL654_3001 wurden die PK-Bewertungen jeweils mit einer Dosis von 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht durchgeführt. In der Studie CSL654_3003 wurden für die PK-Bewertungen 100 I.E./kg Körpergewicht bzw. 50 I.E./kg Körpergewicht eingesetzt.

Die mittlere Wiederfindungsrate in der Studie CSL654_2004 betrug 1,5 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht, in der Studie CSL654_3001 lag diese bei 1,3 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 1,3 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht). In der Studie CSL654_3003 betrug die mittlere Wiederfindungsrate 1,0 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 100 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 1,5 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht). Die Halbwertszeit lag in der Studie CSL654_2004 bei 69,1 Stunden. In der Studie CSL654_3001 ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 60,2 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht erhielten, und von 85,9 Stunden in der Gruppe, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten. In der Studie CSL654_3003 lagen die mittleren Halbwertszeiten bei 133,0 Stunden (Infusion mit 100 I.E./kg Körpergewicht), bzw. von 72,8 Stunden (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht).

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurde die Studie B-LONG zu Eftrenonacog alfa herangezogen.

Keine der berichteten Ergebnisse zur PK des zbAM Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa sind unmittelbar miteinander vergleichbar. Auf Basis dieser Resultate kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen getätigt werden.

Behandlung von Blutungen

In der Studie CSL654_2004 wurden 100% der behandlungsbedürftige Blutungen erfolgreich mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt. Für 89,4% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt.

In der Studie CSL654_3001 konnten in Arm 1 100% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Für 92,1% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. In Arm 2 waren während der Phase mit reiner Bedarfsbehandlung für 98,6% der Blutungen nur eine oder zwei Infusionen erforderlich; 94,5% der Blutungen konnten mit nur einer einzigen Infusion erfolgreich behandelt werden. Nach dem Wechsel in die Prophylaxe konnten 94,6% ihrer behandlungsbedürftigen Blutungen der Patienten in Arm 2 mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden; 91,9% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion.

In der Studie CSL654_3003 konnten bei einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen 96,2% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 90,6% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich. Bei einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen konnten 91,7% der auftretenden Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden; 87,5% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Bei einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen waren für 98,7% der aufgetretenen Blutungen nur eine oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 93,7% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Bei einer Behandlungsfrequenz von 21 Tagen konnten 100% der aufgetretenen Blutungen mit einer einzigen Infusion Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden.

In der Studie CSL654_5005, in die auch Kinder <12 Jahren eingeschlossen wurden und für die für diesen Endpunkt bislang keine separate Auswertung nach Alter vorliegt, konnten in der Prophylaxe 72,3% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Für 59,3% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. In der Bedarfsbehandlung konnten alle Blutungen (100%) mit nur einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 80,0% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt.

Historischer Vergleich

In der Studie B-LONG konnten unter wöchentlicher Dosis-optimierter Prophylaxe 94,0% der Blutungen mit ein oder zwei Infusionen Eftrenonacog alfa gestillt werden und 85,0% mit nur einer Infusion. Unter individualisierter Intervall-optimierter Prophylaxe konnten 97,0% der auftretenden Blutungen mit ein oder zwei Infusionen und 85,1% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa gestillt werden. In der Bedarfsbehandlungsgruppe konnten 98,9% der aufgetretenen Blutungen mit ein oder zwei Infusionen und 93,5% mit nur einer Infusion

Eftrenonacog alfa gestillt werden. In der Studie B-YOND, in der Patienten aus B-LONG weiterbehandelt wurden, werden für die wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe 96,9% Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen mit ein oder zwei Infusionen und 84,6% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa berichtet. In der individualisierten Intervall-optimierten Prophylaxe konnten 96,5% der aufgetretenen Blutungen mit ein oder zwei Infusionen gestillt werden und 85,9% mit nur einer Infusion. In der modifizierten Prophylaxe konnten 97,3% der aufgetretenen Blutungen mit ein oder zwei Infusionen gestillt werden und 88,0% mit nur einer Infusion. Während der Bedarfsbehandlung wurden aufgetretene Blutungen zu 98,9% mit ein oder zwei Infusionen gestillt und 94,9% mit nur einer Infusion.

Die Ergebnisse von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa hinsichtlich der Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen liegen somit in einem vergleichbaren Bereich.

Unerwünschte Ereignisse

Albutrepenonacog alfa erwies sich in allen Studien als sicher und gut verträglich. Während der Teilnahme an Studie CSL654_2004 traten insgesamt bei 82,4% der Patienten Unerwünschte Ereignisse (UE) auf, die durchweg nicht therapieassoziiert und nicht schwerwiegend waren. Es gab keine sicherheitsbedingten Therapieabbrüche. Während der Studie CSL654_3001 berichteten insgesamt 85,7% der Patienten mindestens ein UE. Bei zwei Patienten (3,2%) trat ein schwerwiegendes UE (SUE) auf, jedoch ohne Zusammenhang mit der Behandlung. Fünf Patienten (7,9%) zeigten therapieassoziierte UE. Zwei der Patienten (3,2%) brachen die Behandlung infolge eines UE ab. In der Extensionsstudie CSL654_3003, in die auch Kinder <12 Jahren eingeschlossen waren und für die bislang eine separate Auswertung der UE nach Altersgruppen nicht verfügbar ist, berichteten insgesamt 86,0% der Patienten im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen das Auftreten von UE. Neun Patienten (20,9%) zeigten ein SUE. Es gab einen Patienten (2,3%) mit einem therapieassoziierten UE und keine Behandlungsabbrüche aufgrund von UE. Im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen traten bei 60,0% der Patienten UE auf. Es gab keine Patienten mit einem therapieassoziierten UE oder mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Vier Patienten (16,0%) erlitten ein SUE. Im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen traten bei 71,4% der Patienten UE auf. Darunter waren keine therapieassoziierten UE oder UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Vier Patienten (8,2%) erlitten ein SUE. Unter 21-tägiger Prophylaxe erlitten 90,0% der Patienten ein UE; einer davon (9,1%) ein SUE. Es wurden auch in diesem Behandlungsarm weder therapieassoziierte UE, noch UE, die zum Behandlungsabbruch führten, beobachtet. In der Beobachtungsstudie CSL654_5005, für die ebenfalls keine Altersbeschränkung galt und für die ebenfalls gegenwärtig noch keine separate Auswertung der UE nach Altersgruppen verfügbar ist, trat bislang bei 22,2% der Patienten ein UE auf; für fünf davon (7,9%) wurde ein SUE berichtet. Keines der berichteten UE wurde als therapieassoziiert eingestuft; es gab auch keine UE, die zum Therapieabbruch führten.

In keiner der Studien zu Albutrepenonacog alfa traten bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt Infektionen an der Einstichstelle bzw. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen auf.

Historischer Vergleich

In der Studie B-LONG erlitten 71,4% der Patienten im Behandlungsarm mit wöchentlicher Dosis-optimierter Prophylaxe ein UE. Bei fünf Patienten (7,9%) wurde ein therapieassoziiertes UE festgestellt; ebenso gab es fünf Patienten mit einem SUE, von denen keines als therapieassoziiert eingestuft wurde. Ein Patient (1,6%) musste aufgrund eines UE die Studienmedikation abbrechen. Im Behandlungsarm mit individualisierter Intervall-optimierter Behandlung traten bei 79,3% der Patienten UE auf; bei vier Patienten (13,8%) konnte ein UE in Bezug zur Studienmedikation gesetzt werden. Ebenfalls vier Patienten erlitten ein SUE; bei einem davon (3,4%) wurde ein Bezug zur Studienmedikation festgestellt. Behandlungsabbrüche aufgrund eines UE gab es in diesem Behandlungsarm nicht. Unter den Patienten im Bedarfsbehandlungsarm erlitten 74,1% ein UE; bei einem davon (3,7%) konnte dies in Bezug zur Studienmedikation gesetzt werden. Vier Patienten (14,8%) erlitten ein SUE; von diesen wurde keines als therapieassoziiert eingestuft. Ein Patient (3,7%) musste die Behandlung aufgrund eines UE abbrechen.

In der Extensionsstudie B-YOND trat bei 90,3% der zuvor in B-LONG behandelten Patienten ein UE auf; bei vier Patienten (4,3%) wurden beobachtete UE in Bezug zur Studienmedikation gesetzt. 31 Patienten (33,3%) erlitten ein SUE; hier wurde in einem Fall ein Bezug zur Studienmedikation gesehen. Ein Patient brach die Behandlung mit Eftrenonacog alfa aufgrund zweier SUE, die jedoch nicht als therapieassoziiert eingestuft wurden, ab.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar.

Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Bei den Patienten in den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 wurden weder Hemmkörper gegen FIX noch Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa nachgewiesen und auch innerhalb der Extensionsstudie CSL654_3003 und der Beobachtungsstudie CSL654_5005 traten keine entsprechenden Ereignisse eines Hemmkörpers gegen FIX auf. Alle Untersuchungen auf Antikörper gegen das Ovar des Chinesischen Hamsters (Chinese hamster ovary, CHO)-Wirtszellprotein, waren negativ.

Auch in keiner der Studien zu Eftrenonacog alfa wurden Hemmkörper gegen FIX berichtet; zu Antikörpern speziell gegen Eftrenonacog alfa gibt es keine verfügbaren Angaben.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Hemmkörpern und Antikörpern können keine relevanten Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Mortalität

In den Studien CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_5005 verstarben keine Patienten. Ein erwachsener Patient in der Extensionsstudie CSL654_3003 verstarb infolge eines Unfalls; das Ereignis wurde nicht mit Albutrepenonacog alfa in Verbindung gebracht.

Historischer Vergleich

In der Studie B-LONG und der Extensionsstudie B-YOND, in der Patienten aus B-LONG weiterbehandelt werden konnten, verstarben keine Patienten.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse können keine relevanten Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Kinder im Alter <12 Jahre (nur Prophylaxe)

Annualisierte Blutungsrate

In der Studie CSL654_3002 ergab sich insgesamt eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0. Die annualisierte Gesamtblutungsrate betrug 3,1 im Median. Bei den Kindern im Alter <6 Jahren lag die annualisierte Spontanblutungsrate im Median bei 0 (Gesamtblutungsrate 2,6) und bei den Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren bei 0,8 (Gesamtblutungsrate 3,4). Vor Beginn der Studie wiesen drei Patienten Zielgelenke auf (d. h. Gelenke mit mehr als drei spontanen Einblutungen innerhalb eines zusammenhängenden Sechsmonatszeitraums). Während der Studie verschwanden alle Zielgelenke.

Die Kinder in der zur Verfügung stehenden Auswertung der Extensionsstudie CSL654_3003, die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 7 Tage bzw. alle 10 Tage erhielten, zeigten eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 im Median (Gesamtblutungsrate 2,0 bzw. 3,5). Für eine Behandlung alle 14 Tage ergab sich eine Spontanblutungsrate von 1,12 pro Jahr im Median. Die Gesamtrate der annualisierten Blutungen lag im Median bei 5,6.

In der Studie CSL654_5005 ergaben sich bei den Kindern in der Prophylaxe (Behandlung alle 7 Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,4 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 1,5.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurden die Resultate der Studie Kids B-LONG zu Eftrenonacog alfa herangezogen. Tabelle 4-7 bietet eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte Spontanblutungsraten von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Behandlungsfrequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12 Jahre	0,0	0,57
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12 Jahre	0,0	0,65
	CSL654_5005	5	alle 7 Tage	<12 Jahre	0,44	0,69
Eftrenonacog alfa	Kids B-LONG		wöchentlich	<12 Jahre	0,0	0,63

Sowohl mit Albutrepenonacog alfa als auch mit Eftrenonacog alfa wurden niedrige Blutungsraten erreicht; insgesamt scheinen die mittleren annualisierten Spontanblutungsraten bei beiden Präparaten in der gleichen Größenordnung zu liegen (0,57 bis 0,69 gegenüber 0,63). Die mittleren annualisierten Gesamtblutungsraten scheinen in der Gegenüberstellung bei Albutrepenonacog alfa zum Teil etwas höher zu liegen als bei Eftrenonacog alfa (1,8 bis 3,8 gegenüber 2,3); allerdings lassen die Zahlen zur Anzahl an Blutungen der Patienten in den 12 Monaten vor dem Eintritt in die jeweilige Studie vermuten, dass die in der Studie CSL654_3002 behandelten Kinder vor Studieneintritt stärker unter Blutungen litten als die in der Studie B-LONG behandelten. Allgemein ist anzumerken, dass das Auftreten von Blutungsereignissen gerade bei Kindern sehr stark von der individuellen körperlichen Aktivität abhängt. Je jünger die Patienten, umso mehr ist zu erwarten, dass diese trotz ihrer Erkrankung zu „unachtsamem“ Verhalten neigen. Gesamtblutungsraten akkumulieren Blutungsereignisse, die dadurch entstehen und können daher nur nach Anwendung einer sehr differenziert nach dem Alter aufgeschlüsselten Adjustierung korrekt interpretiert werden. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs sind entsprechend mit großer Vorsicht zu interpretieren; zumal sich der mutmaßliche Unterschied in der Gesamtblutungsrate in keiner Weise in der (für die Bewertung des Endpunkts in dieser Altersgruppe stärker relevanten) Spontanblutungsrate abbildet.

Aus methodischen Gründen, die in Abschnitt 4.2.5.6 näher erläutert werden, war die Durchführung einer MAIC-Analyse wie für die Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre in der Population <12 Jahre nicht möglich. Somit bleiben bei den Kindern <12 Jahre nur die aus der unadjustierten Gegenüberstellung im Rahmen des historischen Vergleichs resultierenden Beobachtungen, dass die annualisierten Spontanblutungsraten für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa in der gleichen Größenordnung liegen, und dass die annualisierten Gesamtblutungsraten in der Gegenüberstellung bei Albutrepenonacog alfa etwas höher zu liegen scheinen als bei Eftrenonacog alfa; wobei vor allem letztere Beobachtung aus den genannten Gründen sehr in Zweifel zu ziehen ist. Zusammenfassend lässt sich aus diesem Vergleich keine klare Aussage hinsichtlich einer Überlegenheit eines der beiden Präparate ziehen.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

In der Studie CSL654_3002 betrug der mittlere monatliche Faktorverbrauch für die Prophylaxe im Median 205,1 I.E./kg Körpergewicht pro Kind. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Präparat der Patienten unter

12 Jahren, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit ca. 373,9 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als während der Studie.

In der Studie CSL654_3003 ergab sich im Mittel ein monatlicher prophylaktischer Verbrauch pro Kind von 212,4 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Prophylaxe, von 198,6 I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Prophylaxe und von 154,5 I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz.

In der Studie CSL654_5005 wurde ein geschätzter mittlerer monatlicher Gesamtverbrauch von 190,7 I.E./kg Körpergewicht in der 7-tägigen Behandlungsfrequenz und von 137,0 I.E./kg Körpergewicht in der 10-tägigen Behandlungsfrequenz errechnet.

Historischer Vergleich

Bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa in wöchentlicher Dosis-optimierter Prophylaxe wurde in der Studie Kids B-LONG für Kinder <6 Jahre ein mittlerer monatlicher Verbrauch von 248,4 I.E./kg Körpergewicht ermittelt. Für Kinder zwischen 6 und <12 Jahren ergab sich ein mittlerer monatlicher Verbrauch von 264,4 I.E./kg Körpergewicht. Für die Patienten aus Kids B-LONG, die in der Anschlussstudie B-YOND weiterbehandelt wurden, wurde in der wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxe für Kinder <6 Jahre ein hochgerechneter medianer monatlicher Verbrauch von 280,9 I.E./kg Körpergewicht ermittelt und für Kinder zwischen 6 und <12 Jahren ein monatlicher Verbrauch von 260,9 I.E./kg Körpergewicht. Kinder zwischen 6 und <12 Jahren, die in dieser Studie einer individualisierten Intervall-optimierten Prophylaxe unterzogen wurden, hatten hochgerechnet einen medianen monatlichen Verbrauch von 294,4 I.E./kg Körpergewicht.

Der mittlere Verbrauch pro Patient an Albutrepenonacog alfa liegt somit, je nach Studie und Behandlungsfrequenz, mit einer Spanne von 137,0 bis 212,4 I.E./kg Körpergewicht komplett unterhalb der für Eftrenonacog alfa ermittelten mittleren bzw. medianen Verbrauchsspanne (248,4 bis 294,4 I.E./kg Körpergewicht).

Aus denselben Gründen wie bei der Annualisierten Blutungsrate konnte auch für den Faktorverbrauch in der Prophylaxe in der pädiatrischen Population <12 Jahre keine MAIC-Analyse durchgeführt werden. Auch für diesen Endpunkt müssen in dieser Population somit die aus der Gegenüberstellung der Resultate im historischen Vergleich gezogenen Schlussfolgerungen zur Einschätzung des Zusatznutzens genügen.

Pharmakokinetik

Die Kinder in der Studie CSL654_3002 erhielten zur PK-Untersuchung eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa. Die mittlere Wiederfindungsrate lag bei 1,0 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Es ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 64,9 Stunden.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurde die Studie B-LONG zu Eftrenonacog alfa herangezogen.

Auch in der Patientengruppe der Kinder <12 Jahre sind keine der berichteten Ergebnisse zur PK des zbAM Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa unmittelbar miteinander vergleichbar. Auf Basis dieser Resultate kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen getätigt werden.

Behandlung von Blutungen

Bei Kindern in der Studie CSL654_3002 konnten 97,2% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 88,7% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich. Bei den Patienten <12 Jahre in der Studie CSL654_3003 konnten bei einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen 91,4% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 74,3% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich. Bei den Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen konnten alle (100%) der aufgetretenen Blutungen mit einer einzigen Infusion Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Bei den Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen waren bei allen (100%) der aufgetretenen Blutungen nur eine oder zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 95,7% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion.

Historischer Vergleich

In der Studie Kids B-LONG konnten in der Behandlungsgruppe der Kinder <6 Jahre 95,5% der aufgetretenen Blutungen mit ein oder zwei Infusionen Eftrenonacog alfa gestillt werden und 86,4% mit nur einer Infusion. In der Behandlungsgruppe der Kinder zwischen 6 und 12 Jahren konnten 89,5% der Blutungen mit ein oder zwei Infusionen und 68,4% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa gestillt werden. In der Studie B-YOND, in der Patienten aus Kids B-LONG weiterbehandelt wurden, werden für Kinder <6 Jahre in der wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxe 98,7% Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen mit ein oder zwei Infusionen und 93,3% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa berichtet. Ein Patient aus dieser Altersgruppe, der einer modifizierten Prophylaxe unterzogen wurde, benötigte drei Infusionen mit Eftrenonacog alfa bis sein Blutungsereignis gestillt werden konnte. Die aufgetretenen Blutungsereignisse bei den Kindern zwischen 6 und 12 Jahren, die in dieser Studie einer wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxe unterzogen wurden, konnten zu 96,7% mit ein oder zwei und zu 86,7% mit nur einer Infusion mit Eftrenonacog alfa gestillt werden. Bei den Patienten dieser Altersgruppe, die einer individualisierten Intervall-optimierten Prophylaxe unterzogen wurden, konnten die aufgetretenen Blutungen zu 97,0% mit ein oder zwei und zu 84,8% mit nur einer Infusion mit Eftrenonacog alfa gestillt werden. In der modifizierten Prophylaxe benötigten alle Blutungsereignisse mehr als eine Infusion mit Eftrenonacog alfa.

Die Ergebnisse von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa liegen hinsichtlich der Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen in einem vergleichbaren Bereich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität von Patienten unter Behandlung mit Albutrepenonacog alfa wurde ausschließlich bei Kindern in der Studie CSL654_3002 und der Extensionsstudie CSL654_3003 untersucht. Aufgrund der begrenzten Datenlage können anhand dieses

Endpunktes keine allgemeinen Aussagen getroffen werden; auch eine vergleichende Aussage hinsichtlich Eftrenonacog alfa ist nicht möglich.

Unerwünschte Ereignisse

Während der Teilnahme an Studie CSL654_3002 berichteten insgesamt 96,3% der Patienten UE, die alle nicht als therapieassoziiert eingestuft wurden. Vier Patienten (14,8%) erlitten SUE (Arthralgie, Fraktur des Unterarms, Leistenschmerzen, Kopfverletzung, Zungenverletzung). Behandlungsabbrüche infolge von UE gab es nicht. Für die in den Studien CSL654_3003 und CSL654_5005 eingeschlossenen Kinder <12 Jahre liegen noch keine separaten Auswertungen vor. Insgesamt lässt sich dennoch feststellen, dass sich Albutrepenonacog alfa bei Kindern <12 Jahre als sicher und gut verträglich erwiesen hat.

Historischer Vergleich

In der Studie Kids B-LONG erlitten 80,0% der Patienten <6 Jahre ein UE. Bei einem davon (6,7%) wurde ein therapieassoziiertes UE festgestellt; außerdem gab es drei Patienten (20,0%) mit einem SUE, von denen keines als therapieassoziiert eingestuft wurde. Kein Patient dieser Altersgruppe musste aufgrund eines UE (Infektion) die Studienmedikation abbrechen. Bei den Patienten zwischen 6 und <12 Jahren erlitten 93,3% ein UE; allerdings wurde kein UE als therapieassoziiert eingestuft. Ein Patient (6,7%) erlitt ein SUE; dieses wurde nicht in Bezug zur Studienmedikation gebracht. Auch in dieser Altersgruppe musste kein Patient die Behandlung mit Eftrenonacog alfa aufgrund eines UE abbrechen.

In der Extensionsstudie B-YOND trat bei 96,3% der zuvor in Kids B-LONG behandelten Patienten ein UE auf; keins der beobachteten UE wurde in Bezug zur Studienmedikation gesetzt. Fünf Patienten (18,5%) erlitten ein SUE; auch hier wurde in keinem der Fälle ein Bezug zur Studienmedikation gesehen. Behandlungsabbrüche aufgrund UE wurden nicht berichtet.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa hinsichtlich des Sicherheitsprofils sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar.

Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

In der Studie CSL654_3002 traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf.

Historischer Vergleich

Hemmkörper gegen FIX wurden weder in der Studie Kids B-LONG noch in der Extensionsstudie B-YOND, in der Patienten aus Kids B-LONG weiterbehandelt werden konnten, nachgewiesen.

Auf Basis der berichteten Angaben können keine relevanten Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Mortalität

Sowohl in der Studie CSL654_3002 als auch unter den in der Extensionsstudie CSL654_3003 eingeschlossenen Kindern im Alter von <12 Jahren gab es keine Todesfälle.

Auch in der Studie CSL654_5005 verstarben keine Patienten.

Historischer Vergleich

In der Studie Kids B-LONG und der Extensionsstudie B-YOND, in der Patienten aus Kids B-LONG weiterbehandelt werden konnten, verstarben keine Patienten.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zur Mortalität nicht erkennbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Hämophilie B ist eine unheilbare Erkrankung, die einer lebenslangen Therapie durch FIX-Substitution bedarf. Dabei ist das Ziel der Therapie die Verhütung und Behandlung von Blutungen und daraus resultierenden Komplikationen und Folgeschäden. Durch die Therapie sollen zudem die gewohnte Lebensqualität und ein normales soziales Leben ermöglicht werden. Die obersten Ziele bei der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Blutgerinnungsfaktor-Produkten sind daher eine verlängerte Halbwertszeit im Blut, Sicherheit und eine gute Verträglichkeit bei gleichzeitig optimalem Schutz vor Blutungen. Es besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an langwirksamen Therapieoptionen, die längere Dosierungsintervalle ermöglichen.

Die Verabreichung eines Blutgerinnungsfaktor-Präparats erfolgt entweder durch den Arzt im medizinischen Umfeld oder durch den Patienten oder Angehörige im häuslichen Umfeld in der Heimselbstbehandlung. Diese intravenösen Injektionen sind zeitaufwendig und stellen eine große Belastung für die Patienten bzw. deren Eltern dar. Für Hämophilie-Patienten und Eltern von Kindern mit Hämophilie steht bei der Therapie daher insbesondere die Verringerung der Behandlungslast durch weniger häufige Injektionen im Vordergrund. Der Wunsch nach einer Reduktion der Anwendungshäufigkeit ist bei den Patienten zum Teil so stark ausgeprägt, dass diese geringfügig häufigere Blutungen bei gleichzeitig reduzierter Applikationsfrequenz in Kauf nehmen würden. Die hohe Patientenrelevanz einer möglichst geringen Anzahl an Injektionen konnte in verschiedenen empirischen Patientenpräferenzhebungen aufgezeigt werden; hierbei wurde die Anzahl der zur effektiven Prophylaxe benötigten Injektionen zum Teil als wichtigstes Kriterium für die Therapieentscheidung identifiziert. Durch eine Verkürzung der Behandlungsfrequenz verringert sich zusätzlich auch das applikationsbedingte Infektions- und Thromboserisiko. Gerade für bestimmte Patientenpopulationen wie Kleinkinder, Kinder, nicht mobile bzw. pflegebedürftige Patienten oder Patienten mit Venenzugangsproblemen ist dies ein deutlicher Vorteil.

Albutrepenonacog alfa ist ein langwirksames, rekombinantes FIX-Konzentrat mit einem günstigen Sicherheitsprofil und einer sehr guten Wirksamkeit. Die Verlängerung der Halbwertszeit durch die genetische Fusion mit Albumin führt zu einem sehr gut verträglichen Molekül mit niedrig immunogenem Potenzial. Albutrepenonacog alfa wurde als FIX-Präparat

mit verlängerter Halbwertszeit explizit zur Deckung des vorstehend geschilderten therapeutischen Bedarfs entwickelt und trägt seit der Marktzulassung im Jahr 2016 in der praktischen Anwendung innerhalb der deutschen Versorgungsrealität täglich in signifikantem Ausmaß zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs bei.

Die **Annualisierten Blutungsraten** spiegeln die Wirksamkeit einer FIX-Substitutionstherapie wider und sind für Hämophilie B-Patienten relevant, da Blutungen und/oder die dadurch verursachten gesundheitlichen (Langzeit-)Schäden unmittelbar von ihnen erfahren werden und eine entsprechende Behandlung erfordern. Für eine Einordnung der Ergebnisse zu spontanen Blutungen ist wichtig, den Unterschied zwischen „echten“ spontanen (also ohne unmittelbar erkennbare Ursache auftretenden) Blutungsereignissen und „aktivitätsgetriebenen“ (also z. B. durch eine Verletzung, etwa bei sportlicher Betätigung auftretenden) Blutungsereignissen im Auge zu behalten. Letztere haben altersabhängig vor allem bei jüngeren Patienten und Kindern, aber auch bei Patienten mit individuell geringerer Neigung zu vorsichtigem Aktivitätsverhalten einen großen Anteil an den auftretenden Blutungen; und nicht immer kann bei der Dokumentation durch die behandelnden Ärzte eine saubere Unterscheidung zwischen den beiden Formen erfolgen, weshalb die Zahlen zu Spontanblutungen oft auch „aktivitätsgetriebene“ Ereignisse mit enthalten. Dennoch bilden Zahlen zu Spontanblutungen das Auftreten von Blutungsereignissen unter einer Prophylaxebehandlung und damit deren Wirksamkeit am zuverlässigsten ab. Gesamtblutungsraten umfassen alle während einer Behandlung aufgetretenen Blutungsereignisse unabhängig von deren Ursache und beinhalten damit immer auch Ereignisse, die durch eine Prophylaxebehandlung gar nicht beeinflusst werden können.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse für Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahren zeigt sich im Vergleich mit der zVT Eftrenonacog alfa ein deutlicher Vorteil für eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa. Dies ergab sowohl der historische Vergleich als auch die MAIC-Analyse, und zwar sowohl für die annualisierten Spontanblutungsraten als auch für die Gesamtblutungsraten. Es ergibt sich für Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahren eine gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für diesen Endpunkt bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ≥ 12 Jahren in der Prophylaxe als **beträchtlich** eingestuft. In der Bedarfsbehandlung zeigte sich, dass Albutrepenonacog alfa bei jugendlichen und erwachsenen Patienten ≥ 12 Jahre einen langanhaltenden Schutz vor Folgeblutungen gewährleistet. Der historische Vergleich mit Eftrenonacog alfa erbrachte keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten. Bei jugendlichen und erwachsenen Patienten ≥ 12 Jahre wird daher in der Bedarfsbehandlung für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa abgeleitet. Bei Kindern < 12 Jahren ergab sich im historischen Vergleich hinsichtlich der für die Bewertung in dieser Altersgruppe besonders relevanten Spontanblutungsrate kein Unterschied zwischen Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa und auch aus dem Resultat hinsichtlich der Gesamtblutungsrate lässt sich aufgrund erheblicher Zweifel an der korrekten Interpretierbarkeit keine klare Aussage hinsichtlich einer Überlegenheit eines der beiden

Präparate ziehen. Bei Kindern <12 Jahre wird somit für den Endpunkt Annualisierte Blutungsrate kein Zusatznutzen abgeleitet.

Auf Basis der im vorliegenden Dossier beschriebenen Ergebnisse zum historischen Vergleich besteht beim **Faktorverbrauch** an Albutrepenonacog alfa gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa in allen untersuchten Altersgruppen ein signifikanter Vorteil; ein Eindruck, der bei den Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre angesichts der signifikanten Ergebnisse der MAIC-Analyse noch unterstrichen werden kann. Dieses Resultat fällt umso schwerer ins Gewicht, da zum Endpunkt Annualisierte Blutungsrate bereits gezeigt werden konnte, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa Blutungen auch zuverlässiger bzw. mit vergleichbarer Zuverlässigkeit (je nach Altersgruppe der betrachteten Patienten) verhindert werden als mit Eftrenonacog alfa. Dieser Vorteil wird also zusätzlich auch noch unter geringerem Einsatz von Faktorpräparat ermöglicht. Insbesondere unter Berücksichtigung der gemäß Fachinformation von Albutrepenonacog alfa eingeräumten Freiheiten hinsichtlich der optimalen Dosierung wirkt sich der Faktorverbrauch auch in der Praxis direkt auf die Behandlungsintervalle aus und ist somit im Rahmen der Therapie für die Patienten ein hochgradig relevanter Aspekt: die Verabreichung eines Blutgerinnungsfaktor-Präparats erfolgt intravenös; je höher die erforderliche Verabreichungsfrequenz ist, umso größer ist die Behandlungsbelastung, die dies für die Patienten bzw. deren Eltern darstellt. Diese Therapielast kann zu einer verzögerten Initiierung einer Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) oder schlimmstenfalls einer Nichteinhaltung des vorgeschriebenen Behandlungsschemas führen. Dadurch steigt das Risiko, dass verstärkt Blutungen auftreten, die dauerhaft mit einer chronischen Schädigung der Gelenke einhergehen, und ein nachhaltiger Therapieerfolg gefährdet wird. Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen. Daher haben halbwertszeitverlängerte FIX-Therapien auch das Potenzial, die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen. Angesichts der ermittelten Vorteile im Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa, einem ebenfalls halbwertszeitverlängerten FIX-Präparat, ergibt sich vor diesem Hintergrund für die Patienten gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für alle berichteten Patientenpopulationen für diesen Endpunkt als **beträchtlich** eingestuft.

Im Rahmen der **Pharmakokinetik** wurden unter anderem die Wiederfindungsrate und die Halbwertszeit erfasst. Während sich hinsichtlich dieses Endpunkts aus einer aktuellen Publikation zu einer Untersuchung, in der PK-Profile halbwertszeitverlängerter FIX-Präparate in silico miteinander verglichen wurden, deutliche Vorteile von Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa ableiten lassen, erwiesen sich die Resultate der im vorliegenden historischen Vergleich ausgewerteten Studien sämtlich als nicht miteinander vergleichbar. Auf Basis der im vorliegenden Dossier untersuchten Studienergebnisse zu beiden Präparaten lassen sich somit keine Aussagen zum Zusatznutzen treffen. Für den Endpunkt Pharmakokinetik kann für alle berichteten Patientenpopulationen kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die **Behandlung von Blutungen** ist ein elementares Ziel bei der Therapie von Hämophilie B. Im historischen Vergleich zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa zeigte sich zusammenfassend über alle Altersgruppen kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl an nötigen Infusionen für die Behandlung aufgetretener Blutungen. Demzufolge wird für diesen Endpunkt für alle berichteten Patientenpopulationen kein Zusatznutzen abgeleitet.

Albutrepenonacog alfa wies in allen hier dargestellten Studien ein gutes Verträglichkeitsprofil sowie ein geringes Potenzial für immunogene Reaktionen auf. Bezüglich der weiteren im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der relevanten Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Unerwünschte Ereignisse“, „Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern“ und „Mortalität“ ist auf Grundlage der verfügbaren Evidenz jedoch keine Über- oder Unterlegenheit von Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa festzustellen. Insgesamt wird für die genannten Endpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet.

Eine Zusammenfassung der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens in Bezug auf die einzelnen Endpunkte ist in Tabelle 4-98 in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa wurde die bestverfügbare Evidenz in Form der Zulassungs- und weiterführender Studien sowie eines deskriptiven historischen Vergleichs mit der vorliegenden Evidenz zur zVT Eftrenonacog alfa, in zentralen patientenrelevanten Endpunkten validiert durch die Ergebnisse einer MAIC-Analyse, dargelegt und für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen. Auf Basis der vorgelegten Evidenz in der Therapie der Hämophilie B lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten. Eine zentrale Rolle kommt bei dieser Einschätzung den Ergebnissen zu den Endpunkten „**Annualisierte Blutungsrate**“ und „**Faktorverbrauch in der Prophylaxe**“ zu. Die in der Therapie der Hämophilie B gerade mit plasmatischen oder (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten nach wie vor üblichen mehrmals wöchentlichen Applikationsfrequenzen bringen auch eine psychische Belastung für die Patienten bzw. deren Eltern oder Betreuer mit sich. Gerade Kinder empfinden die für die Behandlung erforderlichen Injektionen meist als sehr schmerzhaft. Diese Therapielast kann zu einer verzögerten Initiierung einer Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) oder schlimmstenfalls einer Nichteinhaltung des vorgeschriebenen Behandlungsschemas führen, wodurch das Risiko steigt, dass verstärkt Blutungen auftreten und ein nachhaltiger Therapieerfolg gefährdet wird. Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen. Die Verbesserung der Therapietreue hat so einen direkten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung. Albutrepenonacog alfa ermöglichte als erstes langwirksames FIX-Präparat längere Dosierungsintervalle von mittlerweile mehr als 14 Tagen bei guter Wirksamkeit und Sicherheit. Eine aktuelle Auswertung deutscher versorgungsnaher Daten zeigte, dass die Anwendung von Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu früheren Therapien mit (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten mit einer deutlichen Verringerung sowohl der Blutungsraten als auch des Verbrauchs an Substitutionsfaktor verbunden ist. Die durchschnittliche jährliche Blutungsrate konnte bei einem Therapiewechsel auf Albutrepenonacog alfa im Vergleich zur Vortherapie um 88% reduziert werden. Gleichzeitig erhöhte sich der Anteil an blutungsfreien Patienten um

mehr als das Dreifache. Die durchschnittliche wöchentliche Einnahme von FIX konnte mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu früheren (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten um ca. 46% gesenkt werden. Die Reduktion der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion sowie die Reduktion der erforderlichen Injektionen wirken sich, in Anbetracht der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie und den mit der Behandlung verbundenen Belastungen und Nebenwirkungen, positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Durch den niedrigeren Verbrauch an FIX-Konzentraten, den verbesserten Blutungsschutz und aufgrund der damit verbundenen Reduktion von kostenintensiven blutungsbedingten Behandlungen und der daraus abgeleiteten Verringerung von langfristigen und irreversiblen Gelenkschäden (Arthropathien) können Kostenvorteile für das Gesundheitssystem entstehen. Die in den genannten Endpunkten gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa, einem ebenfalls halbwertszeitverlängerten FIX-Präparat, beobachteten Ergebnisse zeigen, dass unter Albutrepenonacog alfa Blutungen zuverlässiger bzw. (bei Patienten <12 Jahre) mindestens gleich zuverlässig prophylaktisch verhindert werden, und zwar in allen betrachteten Altersgruppen unter geringerem Einsatz von Faktorpräparat. Aus den hier genannten Gründen ist das Ausmaß des Zusatznutzens daher mindestens als **beträchtlich** einzuschätzen.

Die Therapie und Prophylaxe von Blutungen aller Hämophilie B-Patienten erfolgt durch eine Substitutionstherapie mit FIX-Präparaten, unabhängig von Alter und Schwere der Erkrankung. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wird daher für die gesamte Patientengruppe der substituierungspflichtigen Hämophilie B-Patienten beansprucht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

IDELVION® (Wirkstoff: rekombinantes Fusionsprotein aus FIX und Albumin [rIX-FP]; internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa) ist angezeigt zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Blutgerinnungsfaktor IX-Mangel) und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden (1). Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird das zbAM im vorliegenden Dossier mit dem Handelsnamen und/oder dem internationalen Freinamen angegeben.

Albutrepenonacog alfa ist ausgewiesen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) und war als solches bereits im Jahr 2016 Gegenstand eines Bewertungsverfahrens gemäß den Maßgaben von § 12, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (2). Für solche Arzneimittel gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 10 des fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)) (3). Sobald der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt, hat der pharmazeutische Unternehmer nach einer Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß

den Anforderungen für Non-Orphan Drugs zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen (2).

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B gegenüber der zVT. Die für das vorliegende Dossier relevante zVT umfasst laut G-BA alle in Deutschland aktuell zur Behandlung der Hämophilie B zugelassenen rekombinanten FIX-Präparate. Aus diesem zVT-Pool kommen aus Gründen, die in Abschnitt 3.1.2, Modul 3A des vorliegenden Dossiers ausführlich erläutert werden, nach Ansicht von CSL Behring ausschließlich halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate und von den beiden aktuell in Deutschland zugelassenen Präparaten dieser Klasse lediglich Eftrenonacog alfa (Alprolix®) als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung in Betracht, da nur dieses Präparat eine mit Albutrepenonacog alfa deckungsgleiche Zielpopulation aufweist und einen durch den G-BA in einem Nutzenbewertungsverfahren zugestandenen Zusatznutzen besitzt. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wird im vorliegenden Dossier folglich gegenüber Eftrenonacog alfa abgeleitet.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der Studien, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegen, ergänzt um Daten aus Folgestudien. Die Zulassungs- und weiterführenden Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden, ebenso wie die entsprechenden Studien zur zVT Eftrenonacog alfa, sämtlich nicht-vergleichend durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.2).

Das Studienkonzept für Albutrepenonacog alfa erfüllt die Anforderungen der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) an neue Gerinnungsprodukte, die in der Leitlinie zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene FIX-Produkte festgelegt sind (4). Gemäß dieser Leitlinie wurden in die Studien mit Albutrepenonacog alfa Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer FIX-Restaktivität von bis zu 2% eingeschlossen. Generell wird eine prophylaktische Therapie für Patienten mit einer FIX-Restaktivität von $\leq 1\%$ empfohlen. Gemäß der Leitlinie der Bundesärztekammer ist eine Indikation zur prophylaktischen Therapie jedoch auch bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit einer FIX-Restaktivität $>1\%$ abhängig von der klinischen Symptomatik, also der Blutungshäufigkeit, gegeben (5). So ist die jährliche Anzahl an Gelenkblutungen bei Hämophilie-Patienten mit einer FIX-Restaktivität unter 1% im Mittel nur leicht höher als bei Hämophilie-Patienten mit einer FIX-Restaktivität von 1–2% (6). Bei vielen Hämophilie B-Patienten mit einer FIX-Restaktivität zwischen 1% und 2% ist von ähnlich vielen Gelenkblutungen und einer ähnlichen klinischen Symptomatik auszugehen wie bei Patienten mit einer schweren Hämophilie B mit einer FIX-Restaktivität von $<1\%$ (6, 7). Der mit den Vorgaben der EMA konforme Einschluss von Patienten mit einer FIX-Restaktivität von 1–2% rechtfertigt somit ebenfalls eine Langzeitprophylaxe gemäß der oben genannten Leitlinie der Bundesärztekammer.

Angesichts der ausschließlich nicht-vergleichenden Studien wird die verfügbare Evidenz zu Albutrepenonacog alfa mit Hilfe eines nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleichs in Relation zu Eftrenonacog alfa dargestellt. Zur Verbesserung der Evidenzqualität werden darüber hinaus in den grundlegenden patientenrelevanten Endpunkten Annualisierte Blutungsrate (Gesamt- und Spontanblutungsrate) und Faktorverbrauch in der Prophylaxe die Resultate in Form einer MAIC-Analyse mit denen von Eftrenonacog alfa verglichen. MAIC ist eine validierte Methode zur Adjustierung der Population die sicherstellt, dass Vergleiche zwischen ausgewogeneren Patientenpopulationen durchgeführt werden als dies bei naiven indirekten Vergleichen der Fall wäre (8, 9). Für die MAIC-Analyse im vorliegenden Dossier wurden das Alter und die FIX-Aktivität der Patienten zu Baseline als Matchingvariable herangezogen.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher erläutert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zbAM und der in der zVT enthaltenen Präparate (2).

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Albutrepenonacog alfa ist zugelassen für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler FIX-Mangel). Die Zulassung umfasst Patienten aller Altersgruppen. Da aus dem Studienprogramm zu Albutrepenonacog alfa zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine vollständigen Daten zur Behandlung unvorbehandelter Patienten

vorliegen, können Studien zu dieser Patientengruppe auch bei der Suche nach Studien zur zVT nicht mit eingeschlossen werden.

Intervention

Eingeschlossen werden sämtliche Studien, in denen das zbAM, Albutrepenonacog alfa, bzw. die zVT Eftrenonacog alfa, gemäß der jeweiligen Fachinformation verabreicht wurden.

Vergleichstherapie

CSL Behring strebt angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungsstudien an, die Evidenz zu Albutrepenonacog alfa in Relation zur zVT Eftrenonacog alfa darzustellen und führt zu diesem Zweck einen historischen Vergleich durch. Für diesen „naiven“ indirekten Vergleich werden Studien zu Eftrenonacog alfa identifiziert und selektiert, die im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassungsstudien (vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B, d. h. FIX-Restaktivität $\leq 2\%$) hinreichend ähnlich sind. Die Benennung von Eftrenonacog alfa als für die vorliegende Nutzenbewertung relevante zVT wird in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dokuments ausführlich begründet. Da zu Albutrepenonacog alfa selbst lediglich nicht-kontrollierte Zulassungsstudien vorliegen, wird hinsichtlich der Vergleichstherapie der zu identifizierenden Studien für den historischen Vergleich keine Einschränkung vorgenommen.

Endpunkte

Die Spezifizierungen in der vorliegenden Dossievorlage stellen klar, dass alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte einzuschließen sind, unabhängig von ihrer tatsächlichen Umsetzung in den relevanten Studien des Herstellers. In der AM-NutzenV (10) ist festgelegt, dass vor allem Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität als für die Nutzenbewertung relevant gelten. Zudem gehören auch Endpunkte aus der Kategorie „Sicherheit“ zu diesen (z. B. unerwünschte Ereignisse). CSL Behring erfüllt diese Vorgaben und schließt in seinen Einschlusskriterien nur solche Studien von der Bewertung aus, die keinen Endpunkt aus den genannten Kategorien berichten.

Studientyp

Das Entwicklungsprogramm für Albutrepenonacog alfa wurde in Übereinstimmung mit den Anforderungen der EMA-Leitlinie zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene FIX-Produkte(4) durchgeführt. Grundlage der Zulassungsentscheidung waren die Studien CSL654_3001 (jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten) und CSL654_3002 (pädiatrische Hämophilie B-Patienten), unterstützt durch Daten aus der Studie CSL654_2004 und der Studie CSL654_3003.

Grundsätzlich liefern RCT die mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behafteten und damit zuverlässigsten Resultate für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Auch bei seltenen Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien prinzipiell als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (11). Im Falle der sehr seltenen Erkrankung Hämophilie B stehen der Durchführung

von vergleichenden Studien allerdings neben praktischen Problemen (geringe Verfügbarkeit von potenziellen Studienteilnehmern bei gleichzeitigem Bedarf an einer relativ hohen Fallzahl, um konfirmatorisch gesicherte Ergebnisse erzielen zu können) auch gravierende ethische Bedenken entgegen: Patienten, die in eine Studie mit einem neuen FIX-Präparat eingeschlossen werden, müssten von ihrem bisher verabreichten Präparat auf die Behandlung mit dem neuen bzw., im Falle einer vergleichenden Studie, mit dem Vergleichspräparat umgestellt werden – das ist in der Regel nur vertretbar, wenn die bisherige Einstellung als nicht zufriedenstellend beurteilt wird. Zudem muss gewährleistet sein, dass gesetzt den Fall, dass sich eines der verglichenen Präparate im Laufe der Studie als überlegen herausstellen sollte, für alle Patienten jederzeit ein Wechsel des Behandlungsarms möglich ist. Solche Auflagen würden aber die ohnehin eingeschränkte Verfügbarkeit potenzieller Studienteilnehmer und die praktische Durchführbarkeit noch weiter einschränken. Auch angesichts solcher grundsätzlicher Bedenken fordert die EMA-Leitlinie für neue FIX-Präparate weder explizit noch implizit die Durchführung vergleichender Studien (4). Die Zulassungs- und weiterführenden Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden, ebenso wie die entsprechenden Studien zur zVT Eftrenonacog alfa, sämtlich nicht-vergleichend durchgeführt.

Um die Basis der Zulassungsentscheidung entsprechend abzudecken, werden die Selektionskriterien hinsichtlich des Studientyps breiter gefasst und es werden neben (randomisierten) prospektiv geplanten vergleichenden Studien auch nicht-vergleichende prospektive Interventionsstudien eingeschlossen.

Studiendauer

Bei der Hämophilie B handelt es sich um eine genetisch bedingte Störung der Blutgerinnungskaskade. Eine ursächliche Therapie der Hämophilie B ist derzeit nicht verfügbar, d. h. Patienten, für die die Behandlung mit Albutrepenonacog alfa infrage kommt, sind lebenslang auf die Substitution mit einem FIX-Präparat angewiesen.

Die Leitlinien der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für neue rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-Präparate fordern eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz, um die klinische Wirksamkeit einer Langzeitprophylaxe sicher beurteilen zu können (4, 12). Eine Mindeststudiendauer (d. h. geplante Beobachtungsdauer pro Patient) von 6 Monaten erscheint daher angemessen. Studien zur perioperativen Behandlung erfüllen dieses Kriterium nicht und werden entsprechend ausgeschlossen. Analog werden Ergebnisse zur perioperativen Behandlung, die in eingeschlossenen Studien berichtet werden, für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Publikationstyp

Grundsätzlich ist jede Publikation für das Heranziehen im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet, die relevante Studienresultate aus erster Hand enthält. Reviews und andere Übersichtsartikel berichten in der Regel Daten lediglich aus zweiter Hand und werden daher nicht berücksichtigt. Conference Abstracts werden in der Regel vor der Publikation keinem Peer-Review-Verfahren unterzogen; sie werden daher als unzuverlässige Quellen eingestuft

und ebenfalls ausgeschlossen. Registereinträge werden in erster Linie zur Beurteilung der prinzipiellen Eignung der darin beschriebenen Studie für die Nutzenbewertung evaluiert. Sofern es sich allerdings um Studien zur zVT handelt, müssen prinzipiell geeignete Studien ausgeschlossen werden, solange der zugehörige Registereintrag zum Zeitpunkt der Evaluierung keine verwertbaren Studiendaten enthält und auch keine Vollpublikationen vorliegen.

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B (Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $\leq 2\%$)	1	Unvorbehandelte Patienten Patienten mit: - Hämophilie A - Hämophilie B mit Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $>2\%$ - anderen Erkrankungen	1
Intervention	Behandlung mit Albutrepenonacog alfa nach den Vorgaben der Fachinformation	2	Behandlung mit abweichender Therapie	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt werden berichtet (Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse)	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	Mindestens prospektive Studien	5	Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, In-vitro-Studien	5
Studiendauer	Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie ≥ 6 Monate	6	Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern unter 6 Monaten	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse; in der Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Registersuche gefunden wurden	7
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu Eftrenonacog alfa

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B (Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $\leq 2\%$)	1	Unvorbehandelte Patienten Patienten mit: - Hämophilie A - Hämophilie B mit Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $> 2\%$ - anderen Erkrankungen	1
Intervention	Behandlung mit Eftrenonacog alfa nach den Vorgaben der Fachinformation	2	Behandlung mit abweichender Therapie	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt werden berichtet (Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse)	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	Mindestens prospektive Studien	5	Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, In-vitro-Studien	5
Studiendauer	Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie ≥ 6 Monate	6	Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern unter 6 Monaten	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse; in der Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Registersuche gefunden wurden	7
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Gemäß den Vorgaben wurde die bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Dabei zielte die bibliografische Literaturrecherche primär darauf ab, einerseits alle Publikationen zum Studienprogramm von Albutrepenonacog alfa im Anwendungsgebiet zu erfassen und andererseits auch alle relevanten Publikationen zu Studien geeigneter Evidenzqualität zur zVT Eftrenonacog alfa zu identifizieren, deren Daten zur Erstellung einer

historischen Vergleichsgruppe im Sinne des Nutzenvergleichs geeignet sind. Für jede Datenbank wurde hierfür eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet.

Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert. Dabei wurde die Suche so sensitiv wie möglich gehalten. So wurden keinerlei Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache in die Suchstrategien einbezogen. Auch auf Filter zum Studientyp wurde generell verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Recherche erfolgte gemäß den Vorgaben in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, dem Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Gemeinschaft (European Union, EU) und über das Portal der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Auch hier wurden separate Recherchen nach dem zbAM Albutrepenonacog alfa und zur zVT Eftrenonacog alfa durchgeführt. Hierbei wurden die Schlagwörter auf der Seite des zbAM und der zVT auf den jeweiligen Wirkstoffnamen bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Die verwendeten Suchstrategien und die daraus resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Im Suchportal der EMA und im Arzneimittel-Informationssystem AMIce des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welches seit 2020 AMIS abgelöst hat, wurde nach relevanten Studien gesucht, die bereits in der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa und den dafür als relevant identifizierten Studien (CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3002, CSL654_3003 und CSL654_5005) durchgeführt. Ebenso wurde hinsichtlich der zVT Eftrenonacog alfa und den hierfür als relevant identifizierten Studien (B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND) verfahren. Alle durch diese Suche als relevant identifizierten Verfahren und Dokumente sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der Treffer wurde auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien (Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potenziell relevanten Studien wurden auf die gleiche Weise erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden reviewenden Personen wurden diskutiert und im Konsens bzw. unter Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Das Entwicklungsprogramm für Albutrepenonacog alfa wurde in Übereinstimmung mit den Anforderungen der EMA-Leitlinie zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene FIX-Produkte (4) durchgeführt. Grundsätzlich liefern RCT die mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behafteten und damit zuverlässigsten Resultate für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Auch bei seltenen Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien prinzipiell als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (11). Im Falle der sehr seltenen Erkrankung Hämophilie B stehen der Durchführung von vergleichenden Studien allerdings neben praktischen Problemen (geringe Verfügbarkeit von potenziellen Studienteilnehmern bei gleichzeitigem Bedarf an einer relativ hohen Fallzahl, um konfirmatorisch gesicherte Ergebnisse erzielen zu können) auch gravierende ethische Bedenken entgegen: Patienten, die in eine Studie mit einem neuen FIX-Präparat eingeschlossen werden, müssten von ihrem bisher verabreichten Präparat auf die Behandlung mit dem neuen bzw., im Falle einer vergleichenden Studie, mit dem Vergleichspräparat umgestellt werden – das ist in der Regel nur vertretbar, wenn die bisherige Einstellung als nicht zufriedenstellend beurteilt wird. Zudem muss gewährleistet sein, dass gesetzt den Fall, dass sich eines der verglichenen Präparate im Laufe der Studie als überlegen herausstellen sollte, für alle Patienten jederzeit ein Wechsel des Behandlungsarms möglich ist. Solche Auflagen würden aber die ohnehin eingeschränkte Verfügbarkeit potenzieller Studienteilnehmer und die praktische Durchführbarkeit noch weiter einschränken. Auch angesichts solcher grundsätzlicher Bedenken fordert die EMA-Leitlinie für neue FIX-Präparate weder explizit noch implizit die Durchführung vergleichender Studien (4).

Somit handelt es sich bei der vorliegenden Evidenz zu den beiden in der vorliegenden Nutzenbewertung zu vergleichenden FIX-Präparaten ausnahmslos um nicht-vergleichende Studien. Kriterien, die üblicherweise zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise herangezogen werden, sind hier nicht anwendbar. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wird daher verzichtet. Entsprechende Tabellen werden mit dem Hinweis „nicht zutreffend“ versehen.

Die pivotalen Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden in Übereinstimmung mit den Maßgaben der EMA-Guideline durchgeführt. Ergebnisse zu diesen Studien wurden aus den entsprechenden Studienberichten extrahiert. Nachweise zu Eftrenonacog alfa stammen aus im Rahmen der Informationsbeschaffung als relevant identifizierten Publikationen, Registerinträgen bzw. Dokumenten zum zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren (inklusive der durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiermodule).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Generell folgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien den Anforderungen des CONSORT-Statements, also den Berichtsstandards für RCT. Keiner der für nicht-randomisierte und epidemiologische Studien empfohlenen Berichtsstandards TREND oder Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) lässt sich vollständig für die Darstellung der für neue Blutgerinnungsfaktor-Präparate üblichen Studien anwenden. Das CONSORT-Statement erscheint – obgleich für einige Charakteristika nicht zutreffend – im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung am besten geeignet für die tabellarische Beschreibung der Studien. Bei der Beschreibung der nicht-vergleichenden Studien im Text wird angestrebt, sowohl dem CONSORT- als auch dem TREND-Statement (item 1 bis 11) soweit wie möglich gerecht zu werden. Für alle Studien werden die CONSORT Items 2b bis 14 in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt. Dabei wird innerhalb der Studien die Differenzierung zwischen einer prophylaktischen Behandlung und einer Bedarfsbehandlung beibehalten.

Im vorliegenden Dossier werden, soweit in den als relevant identifizierten Quellen berichtet, die folgenden Patientencharakteristika berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie (weiß/asiatisch/andere)
- Vorbehandlung
- Anzahl der Blutungen in letzten 12 Monaten (gesamt/spontan/traumatisch)
- Expositionstage

- FIX-Gesamtverbrauch während der vorangegangenen prophylaktischen Behandlung
- FIX-Aktivität gemäß Einschlusskriterien

Zusätzlich zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird für jede Studie neben der Anzahl der eingeschlossenen Patienten auch die Anzahl der behandelten Patienten, die Anzahl der Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch sowie die durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten zusammenfassend dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen werden, soweit in den als relevant identifizierten Quellen berichtet, für die Beschreibung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa herangezogen:

- Morbidität
 - Annualisierte Blutungsrate (Spontanblutungsrate, Gesamtblutungsrate)
 - Faktorverbrauch in der Prophylaxe
 - Pharmakokinetik
 - Behandlung von Blutungen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit
 - UE:
 - Alle UE
 - Behandlungsassoziierte UE
 - UE, die zum Behandlungsabbruch führten
 - SUE
 - UE nach Systemorganklasse (System Organ Class; nach MedDRA [SOC]) und Preferred Term (nach MedDRA) (PT)
 - Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen
 - Infektionen an der Kathetereinstichstelle
 - Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern
- Mortalität

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der oben gelisteten Endpunkte im Einzelnen beschrieben und begründet:

Annualisierte Blutungsrate

Das Auftreten von Blutungen, sogenannten Blutungsepisoden, ist das charakteristische Morbiditätsmerkmal einer Hämophilie-Erkrankung. Blutungsepisoden können spontan oder induziert auftreten – letzteres insbesondere im Zusammenhang mit zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen, aber auch in Verbindung mit Verletzungen oder Traumata. Die patientenindividuelle Neigung zu spontanen Blutungen korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung. Besonders typisch sind hier Einblutungen in Gelenke, aber auch in Muskeln oder Schleimhäute. Bedingt durch das weitestgehende Fehlen des FIX ist die Blutgerinnungsfähigkeit in der Hämophilie B stark herabgesetzt und damit die Dauer jeder Blutung im unbehandelten Fall immer stark verlängert (eine ausführliche Beschreibung der Erkrankung, insbesondere der Ursachen und des Krankheitsbildes, findet sich in Modul 3A, Abschnitt 3.2.1, des vorliegenden Dossiers). Folglich ist bei der klinischen Evaluierung eines Blutgerinnungsfaktor-Präparates das tatsächliche Auftreten von Blutungen immer auch das wichtigste Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit.

Die unmittelbare klinische Relevanz des Endpunktes ergibt sich auch aus den Empfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien, die ausnahmslos die **Verhinderung** und **Behandlung** von durch das Fehlen eines Gerinnungsfaktors verursachten Blutungen an erster Stelle der therapeutischen Ziele der Hämophilie-Therapie nennen (5, 13).

Auftretende Blutungsereignisse sind langfristig mit der Gefahr für eine irreversible Schädigung von Gelenken (z. B. Ausbildung von behandlungsbedürftigen Hämarthrosen), Geweben und/oder Organen verbunden. Da dies immer auch mit akuten Symptomen und unter Umständen mit Komplikationen wie Schmerzen und Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke/Gewebe einhergeht, ist die direkte Patientenrelevanz einer möglichen Reduktion von Anzahl bzw. Schwere von Blutungsepisoden auch unmittelbar ersichtlich. Neben Gelenkeinblutungen stellen vor allem Blutungen im Schädel für den Patienten eine Gefahr da. Diese sogenannten intrakraniellen Blutungen (intracranial hemorrhage, ICH) treten bei Hämophilie-Patienten gehäuft auf (14). Zu den typischen Symptomen der ICH zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit und erhöhter Blutdruck (15). Zudem können ICH mit neurokognitiven Störungen und einer verminderten Lebensqualität einhergehen (16, 17). Neben den hier genannten klinischen Symptomen der ICH sind ICH zudem mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (18). In einer Studie, die zwischen 1977 und 1998 durchgeführt wurde, waren 38% aller Todesfälle bei schwerer Ausprägung von Hämophilie auf ICH zurückzuführen (19).

Das Auftreten von Blutungen und/oder die dadurch verursachten gesundheitlichen (Langzeit-)Schäden werden direkt vom Patienten wahrgenommen und sind demnach patientenrelevante Parameter.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

Eine dauerhafte Substitution mit dem fehlenden oder reduzierten Blutgerinnungsfaktor zur prophylaktischen Vorbeugung von spontanen Blutungsereignissen wird von den Leitlinien insbesondere für Kinder sowie für Jugendliche und Erwachsene mit schwerer Hämophilie empfohlen (5). Dosis und Applikationsfrequenz von Blutgerinnungsfaktor-Präparaten werden patientenindividuell angepasst. Die Verabreichung des Blutgerinnungsfaktor-Präparates erfolgt intravenös und muss, zumindest bei Präparaten ohne verlängerte Halbwertszeit, in der Regel mehrmals wöchentlich erfolgen, um für die Blutungsprophylaxe ausreichend hohe FIX-Spiegel im Blut zu gewährleisten. Die dauerhafte und regelmäßige Notwendigkeit dieser Infusionen sind belastend für die Betroffenen und haben einen negativen Einfluss auf deren Lebensqualität. Regelmäßige, mehrmals wöchentlich zu verabreichende Infusionen sind nicht nur zeitaufwendig und dadurch eine Herausforderung für den Patienten, die Betreuer bzw. die Eltern betroffener Kinder (20), sie bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Gerade Kinder empfinden die Behandlung meist als sehr schmerzhaft und können die medizinische Notwendigkeit einer für sie äußerst unangenehmen Prozedur rational noch gar nicht erfassen. Für die Eltern, die die medizinisch wünschenswerte Dauertherapie zur Vermeidung von Langzeitschäden sicherstellen müssen, geht jede einzelne dieser Infusionen mit erheblichen psychischen Belastungen und einem beträchtlichen Zeitaufwand einher. Eine solche Therapielast kann zu einer verzögerten Initiierung einer Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) oder schlimmstenfalls einer Nichteinhaltung des vorgeschriebenen Behandlungsschemas führen (21, 22). Dadurch steigt das Risiko, dass verstärkt Blutungen auftreten und ein nachhaltiger Therapieerfolg ist gefährdet. Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen (23-26). Die Verbesserung der Therapietreue hat direkten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung. Zudem besteht immer die Gefahr von Infektionen an der Kathetereinstichstelle. Eine dokumentierte Verlängerung der notwendigen Intervalle zwischen den Infusionsbehandlungen und/oder eine Verringerung der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion (und somit eine Verkürzung der Infusionsdauer) bei gleichbleibender Wirksamkeit der Prophylaxe sind somit ebenfalls Zielgrößen, die unmittelbar von den Patienten wahrgenommen werden können und deren Erreichen einen direkten Patientennutzen zur Folge hat.

Pharmakokinetik

Im vorliegenden Dossier werden auch Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Albutrepenonacog alfa bzw. Vergleichsprodukten anhand der eingeschlossenen Studien dargestellt. Pharmakokinetische Parameter werden von der EMA explizit als wichtigste Surrogat-Parameter für die klinische Wirksamkeit von Blutgerinnungsfaktorkonzentraten genannt (4). Blutgerinnungsfaktorkonzentrate variieren unter anderem in der Dauer, in der sie im Blut zirkulieren und dadurch ihre Wirkung erzielen. Je länger der FIX-Plasmaspiegel funktionell hoch gehalten wird, desto länger ist eine wirksame Prävention bzw. Behandlung von Blutungen möglich. Durch Halbwertszeit-verlängernde Blutgerinnungsfaktorkonzentrate werden längere Dosierungsintervalle ermöglicht. Dem Patienten werden dadurch häufigere Injektionen im Gegensatz zu Präparaten ohne verlängerte Halbwertszeit erspart. Wie bereits erläutert, stellen regelmäßige Infusionen eine große psychische Belastung für die Patienten dar. Vor allem für

Kinder ist die Behandlung meist sehr schmerzhaft. Ein beträchtlicher Teil des Leidensdrucks auf die Patienten kann demnach als eine direkte Folge der kurzen Halbwertszeit der vor der Einführung Halbwertszeit-verlängernder Präparate verfügbaren Faktorprodukte angesehen werden. Die Pharmakokinetik eines Blutgerinnungsfaktorkonzentrates ist demnach ein relevanter Therapieaspekt, der, obwohl nicht unmittelbar für den Patienten erfahrbar, für diesen dennoch von großer Bedeutung ist.

Behandlung von Blutungen

Aus den gleichen Gründen, wie zu den vorhergehenden Endpunkten geschildert, ist auch die Patientenrelevanz einer möglichst erfolgreichen **Behandlung** von aktuell auftretenden Blutungen unmittelbar ersichtlich. Der Erfolg einer Behandlung soll nach Empfehlung der EMA in erster Linie anhand der für die jeweilige Behandlung notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor dokumentiert werden. Darüber hinaus wird eine Dokumentation anhand der Beurteilung des Behandlungserfolgs durch den Patienten selbst bzw. durch den behandelnden Arzt empfohlen (4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität ist, insbesondere bei Erkrankungen, die diese spürbar beeinträchtigen, immer von hoher Relevanz für die Betroffenen. Entsprechend wird in den Leitlinien zur Therapie der Hämophilie neben einer Verringerung von Morbidität und Mortalität auch die Förderung der Lebensqualität auf der physischen und psychosozialen Ebene als zweites wichtiges Ziel einer umfassenden Behandlung formuliert (13).

Von den für die Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa herangezogenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde in der Studie CSL654_3002 die Lebensqualität der Studienteilnehmer als Endpunkt dokumentiert. Eine Folgeauswertung für die Patienten, die in der Nachfolgestudie CSL654_3003 weiterbehandelt wurden, wurde zwölf Monate nach dem Start dieser Studie durchgeführt. Zur Erhebung der Lebensqualität wurde der Fragebogen Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire (Haemo-QoL) für Patienten ≥ 4 Jahre herangezogen. Dieser Fragebogen ist international gut etabliert und auch validiert (27).

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheit eines neuen Arzneimittels in der bestimmungsgemäßen Anwendung sicherzustellen ist oberstes Gebot bei allen zulassungsrelevanten klinischen Studien und somit von unmittelbarer Patientenrelevanz. Eine detaillierte Erfassung aller unerwünschten Ereignisse erlaubt die Erstellung des Verträglichkeitsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte einer Therapie können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität von Patienten führen und somit zudem auch mit einer Verringerung der Therapietreue einhergehen. Sie werden deshalb im Rahmen dieses Dokuments als höchst patientenrelevant angesehen.

Neben der Gesamtrate werden insbesondere Ergebnisse zu folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse aus den als relevant identifizierten Studien zu Albutrepenonacog alfa

und zur zVT im vorliegenden Dossier zur Ermittlung des Zusatznutzens herangezogen: alle Unerwünschten Ereignisse, behandlungsassoziierte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle.

Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Das Auftreten von Hemmkörpern (Inhibitoren) stellt eine entscheidende Problematik in der Therapie von Hämophilie B-Erkrankten, vor allem bei nicht-vorbehandelten Patienten, dar. Unter Hemmkörperbildung versteht man die unerwünschte Reaktion des Körpers, Stoffe gegen das substituierte Blutgerinnungsfaktor-Produkt zu bilden und dieses zu inhibieren. Hierdurch wird die Blutstillung und somit die Therapie wesentlich erschwert und besondere Behandlungsstrategien sind von Nöten (28).

Das immunogene Potenzial eines Blutgerinnungsfaktor-Produktes kann durch die Ausbildung von Antikörpern gegen den Blutgerinnungsfaktor selbst oder gegen Zellproteine der während des Herstellungsprozesses verwendeten Zelllinien entstehen. Daraus resultiert ein Risiko, schwere Immunreaktionen, bis hin zum anaphylaktischen Schock, zu entwickeln, die die weitere Behandlung mit dem Blutgerinnungsfaktor-Produkt erschweren oder unmöglich machen. Dieses Risiko besteht unabhängig davon, ob die gebildeten Antikörper auch als Hemmkörper fungieren (also das Faktorprodukt funktionell inhibieren) oder nicht.

Zwischen beiden Möglichkeiten existiert ein breites Überschneidungsfeld; daher werden die Ereignisse aus den als relevant identifizierten Studien zu Albutrepenonacog alfa und zur zVT im vorliegenden Dossier gemeinsam unter einem Endpunkt berichtet. Die unmittelbare Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist ersichtlich, da nur mittels wirksamer und optimal anwendbarer Blutgerinnungsfaktor-Produkte das primäre Ziel der Hämophilie-Behandlung erreicht werden kann.

Mortalität

Das Auftreten von Todesfällen ist ein unbestreitbar patientenrelevanter und auch objektiv beurteilbarer Endpunkt, dessen Erfassung in allen klinischen (Zulassungs-)Studien Standard ist (29). Wie bereits erwähnt, ist das Risiko, eine intrakranielle/intrazerebrale Blutung zu entwickeln, die unmittelbar mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, bei Hämophilie-Patienten deutlich erhöht. Die durch die Behandlung erzielte Reduktion von Blutungen kann dadurch unmittelbar mit einer Verlängerung der Lebenszeit bzw. Verbesserung der Überlebenschancen in Zusammenhang gestellt werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, werden keine Effektschätzer berechnet. Dementsprechend erfolgt auch keine meta-analytische Zusammenfassung von Effektschätzern.

Sofern Einzelergebnisse aus mehreren Studien anhand deskriptiver Statistiken zusammengefasst werden, wird das Vorgehen im Ergebnisteil erläutert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen werden, sofern sie im Studienbericht oder anderen Quelldokumenten berichtet wurden, präsentiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Interaktionstests sind allerdings im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht durchführbar. Eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken ist dementsprechend nicht möglich.

Die in den Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa untersuchten Studienkohorten bilden bereits Subpopulationen gemäß Alter und Schwere der Erkrankung ab, so dass eine weitere Differenzierung nicht notwendig erscheint. Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren wurden im Zulassungsprozess nicht verlangt. Aus methodischer Sicht sind die Seltenheit der Erkrankung und die daraus resultierende geringe Patientenzahl ausschlaggebend dafür, dass auf weitere Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Recherche zur zVT erfolgte systematisch, replizierbar und umfassend (siehe Abschnitt 4.2.3). Da sowohl den Studien zu Albutrepenonacog alfa als auch den für die zVT Eftrenonacog alfa als relevant identifizierten Studien der Kontrollarm fehlt, lässt sich die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der zVT weder mittels direktem noch mittels indirektem Vergleich durchführen. Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen wird diskutiert und die Ergebnisse werden deskriptiv gegenübergestellt („historischer Vergleich“).

Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

Indirekte Vergleiche sind eine häufig angewandte Methode im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln, falls keine direkt vergleichenden Studien zur Prüfmedikation und der

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden sind. Hierbei sollten nach Möglichkeit ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche angeführt werden, denn bei der Verwendung einzelner Studienarme werden Kontrollgruppen in den Analysen nicht berücksichtigt. Eine solche Vorgehensweise würde zu einem Bruch der Randomisierung führen, weshalb bei der Analyse ein großes Risiko besteht, dass die Ergebnisse verzerrt sein könnten (30). Bei der MAIC-Methode handelt es sich um ein validiertes Verfahren, bei dem durch Gewichtung einer Studie mit individuellen Patientendaten (IPD) ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann, auch wenn kein Brückenkompator zur Verfügung steht (8, 9, 31). Hierfür muss für eine Therapie mindestens eine Studie auf IPD-Ebene zur Verfügung stehen; für die Vergleichstherapie sind aggregierte Daten für Baseline-Charakteristika und relevante Endpunkte ausreichend. Sind mehrere Studien zur Therapie bzw. zur Vergleichstherapie verfügbar, werden diese, sofern sinnvoll, mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten

Die Studien, welche für einen indirekten Vergleich herangezogen werden, sollten eine große Ähnlichkeit hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien aufweisen, um adäquat miteinander verglichen werden zu können (30). Im Rahmen der MAIC-Methode ist es möglich, die Ein- und Ausschlusskriterien der verwendeten Studien anzupassen, falls diese bei den Studien auf IPD-Ebene weiter gefasst sind, als bei den Studien, für die die aggregierten Daten zur Verfügung stehen (31).

Auswahl der Baseline-Charakteristika

Alle Baseline-Charakteristika, welche in den Studien in gleicher Weise berichtet werden, können verwendet werden, um die Patientenpopulation anzugleichen. Werden beispielsweise für stetige Variablen Mittelwert und Varianz angegeben, wird die Varianz als eigenständiges Charakteristikum angesehen. Auch Mediane und andere Perzentile können zur Anpassung verwendet werden. Interessierende Studiencharakteristika wie zum Beispiel doppelblind/open-label können ebenfalls als Faktoren berücksichtigt werden. Um für die Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, werden die Patienten aus den Studien auf IPD-Ebene neu gewichtet und somit an die Baseline-Charakteristika aus den Studien mit aggregierten Daten angeglichen.

Anpassung der Baseline-Charakteristika

Ein Patient wird durch einen Vektor (X, T, Y) abgebildet, wobei X die Baseline-Charakteristik (z. B. Alter, Geschlecht, Schweregrad etc.), T die Behandlung ($T=1$ oder $T=2$) und Y die Zielvariable (binär oder stetig) darstellt. Die beobachteten Daten sind Realisationen des Zufallsvektors (x_i, t_i, y_i) mit $i = 1, \dots, n$. Die individuellen Patientendaten sind nur für $t_i = 0$ bekannt. Falls $t_i = 1$, so sind die mittleren Baseline Charakteristika \bar{x} und die mittlere Zielvariable \bar{y} bekannt. Der kausale Effekt von der Therapie $T = 0$ gegen $T = 1$ auf die mittlere Zielvariable \bar{y} kann dargestellt werden als

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i(1-t_i)w_i}{\sum_{i=1}^n (1-t_i)w_i} - \bar{y}_1,$$

wobei die Gewichte $w_i = \frac{P(T_i=1|x_i)}{P(T_i=0|x_i)}$ als Wahrscheinlichkeit interpretiert werden können, dass Patient i die Therapie $T = 1$ statt $T = 0$ erhält, gegeben x_i (31). Das bedeutet, dass die Patienten unter Therapie $T = 0$ neu gewichtet und somit hinsichtlich der Baseline-Charakteristika an die Verteilung der Patienten unter $T = 1$ angepasst werden. Die Gewichte w_i können dabei aus einem logistischen Modell mit

$$w_i = \exp\left(\frac{\alpha}{x_i^T \beta}\right)$$

geschätzt werden. In dem hier dargestellten Fall, dass Studien auf IPD-Ebene nur für eine Therapie verfügbar sind, muss β mittels der Momentenmethode geschätzt werden. Damit lässt sich nun $\hat{\theta}$ berechnen als

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i:t_i=0} y_i \exp(x_i^T \hat{\beta})}{\sum_{i:t_i=0} \exp(x_i^T \hat{\beta})} - \bar{y}_1,$$

um damit die Patienten der IPD-Studien neu zu gewichten. Mittels dieser Gewichte werden die Baseline-Charakteristika der Patienten unter Therapie $T = 0$ exakt an die der Patienten unter Therapie $T = 1$ angepasst.

Je mehr Variablen für das Matching bzw. zur Confounderkontrolle herangezogen werden, desto höher ist grundsätzlich die Aussagesicherheit, mit denen Therapien von Interesse durch die MAIC-Methode verglichen werden können. Allerdings verringert sich, je mehr Variablen herangezogen werden, auch die effektive Stichprobengröße der IPD-Studien. Falls die Patientenpopulation vor Anwendung des MAIC nicht groß genug ist, kann das zu Problemen bei der Konvergenz des statistischen Modells führen. Das bedeutet, dass bei der schrittweisen Suche nach dem Minimum der Funktionskurve nur ein lokales Minimum gefunden wird und nicht das gesuchte globale Minimum. Vor diesem Hintergrund wird im vorliegenden Dossier ein MAIC durchgeführt, der nach Alter und Schweregrad – als wichtigste Confounderquellen – adjustiert ist. Die zur Angleichung der Patientenpopulation verwendeten Baseline-Charakteristika (Alter; Schweregrad der Erkrankung) sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Der Schweregrad der Erkrankung wird als FIX-Aktivität bei Einschluss in die Studie operationalisiert.

Der MAIC wird ausschließlich bei Patienten ab 12 Jahren durchgeführt. Für Patienten <12 Jahre ist, insbesondere im Hinblick auf die Analyse der Gesamtblutungsrate, das Aktivitätslevel als potenzieller Confounder zu berücksichtigen. Der Aktivitätslevel kann zum Beispiel durch die Berücksichtigung der Anzahl der Blutungen in den 12 Monaten vor Einschluss in die Studie operationalisiert werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Dies ist aber mit den vorliegenden Studien in dieser Altersgruppe aufgrund der oben genannten Punkte nicht

möglich ist. Aus diesem Grund wird für diese Patienten im vorliegenden Dossier keine Analyse mittels MAIC dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Es liegen keine RCT mit Albutrepenonacog alfa vor.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 06.10.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

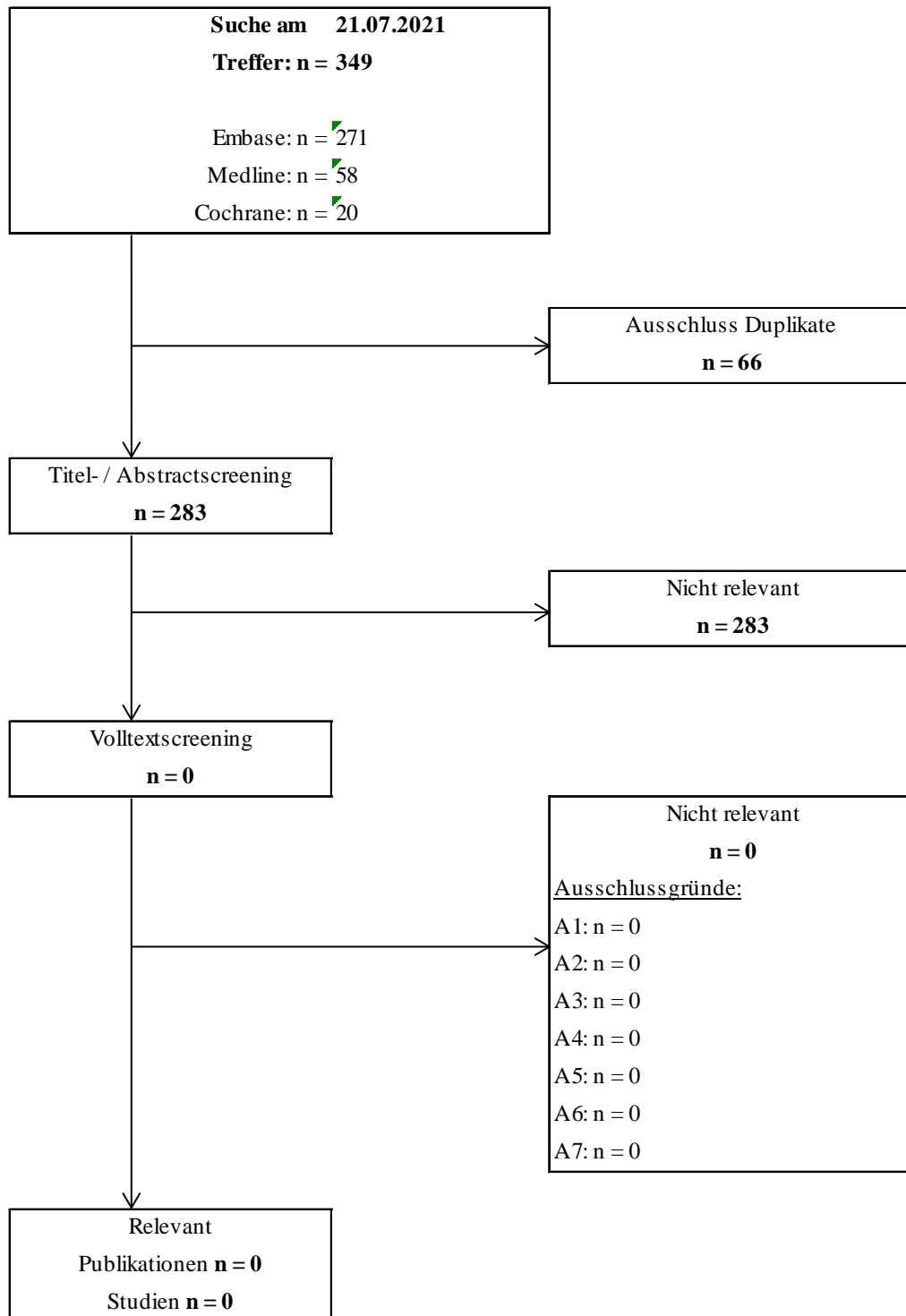


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Albutrepenonacog alfa wurde am 21.07.2021 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbliebenen

283 Treffer wurden anhand Abstract/Titel gemäß der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert und hinsichtlich des Studientyps zusätzlich auf RCT eingeschränkt. Dabei konnten keine RCT mit Albutrepenonacog alfa identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken konnten keine RCT mit Albutrepenonacog alfa identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-12 ist der 23.07.2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.2.3.4 „genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden“. Da weder über die Literatursuche noch über die Suche in Studienregistern eine RCT zu Albutrepenonacog alfa identifiziert werden konnte, konnte eine Suche nach zuvor identifizierten RCT auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

Es konnte keine RCT mit Albutrepenonacog alfa identifiziert werden.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z. B. geplante Interimanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z. B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k. A.	k. A.	k. A.
<Endpunkt 2>						
...						
k. A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CSL654_2001	ja	ja	abgeschlossen	Oktober 2010 bis Juli 2011	Albutrepenonacog alfa (Single arm)
CSL654_2004	ja	ja	abgeschlossen	Juli 2011 bis Juni 2012	Albutrepenonacog alfa <u>Arm 1:</u> Prophylaxe ^a <u>Arm 2:</u> Bedarfsbehandlung
CSL654_3001	ja	ja	abgeschlossen	Februar 2012 bis Juli 2014	Albutrepenonacog alfa <u>Arm 1:</u> Prophylaxe ^a <u>Arm 2:</u> Bedarfsbehandlung, gefolgt von einer Prophylaxe
CSL654_3002	ja	ja	abgeschlossen	Januar 2013 bis Oktober 2014	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe ^a
CSL654_3003	ja	ja	laufend	Beginn: Februar 2014; Studie ist noch nicht abgeschlossen; vorliegender Datenschnitt: 14.03.2019	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe ^a
CSL654_5005	nein	ja	laufend	Beginn: März 2018	Albutrepenonacog alfa in der routinemäßigen Anwendung (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung; nicht-interventionelle Studie)

a: Neben regelmäßigen prophylaktischen Infusionen mit Albutrepenonacog alfa erhielten Patienten in der Prophylaxe bei Bedarf zusätzliche Infusionen mit Albutrepenonacog alfa zur Behandlung auftretender Blutungen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-34 ist der 23.07.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CSL654_2001	Ausschlusskriterium A6 : zu kurze individuelle Behandlungsdauer der eingeschlossenen Patienten

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

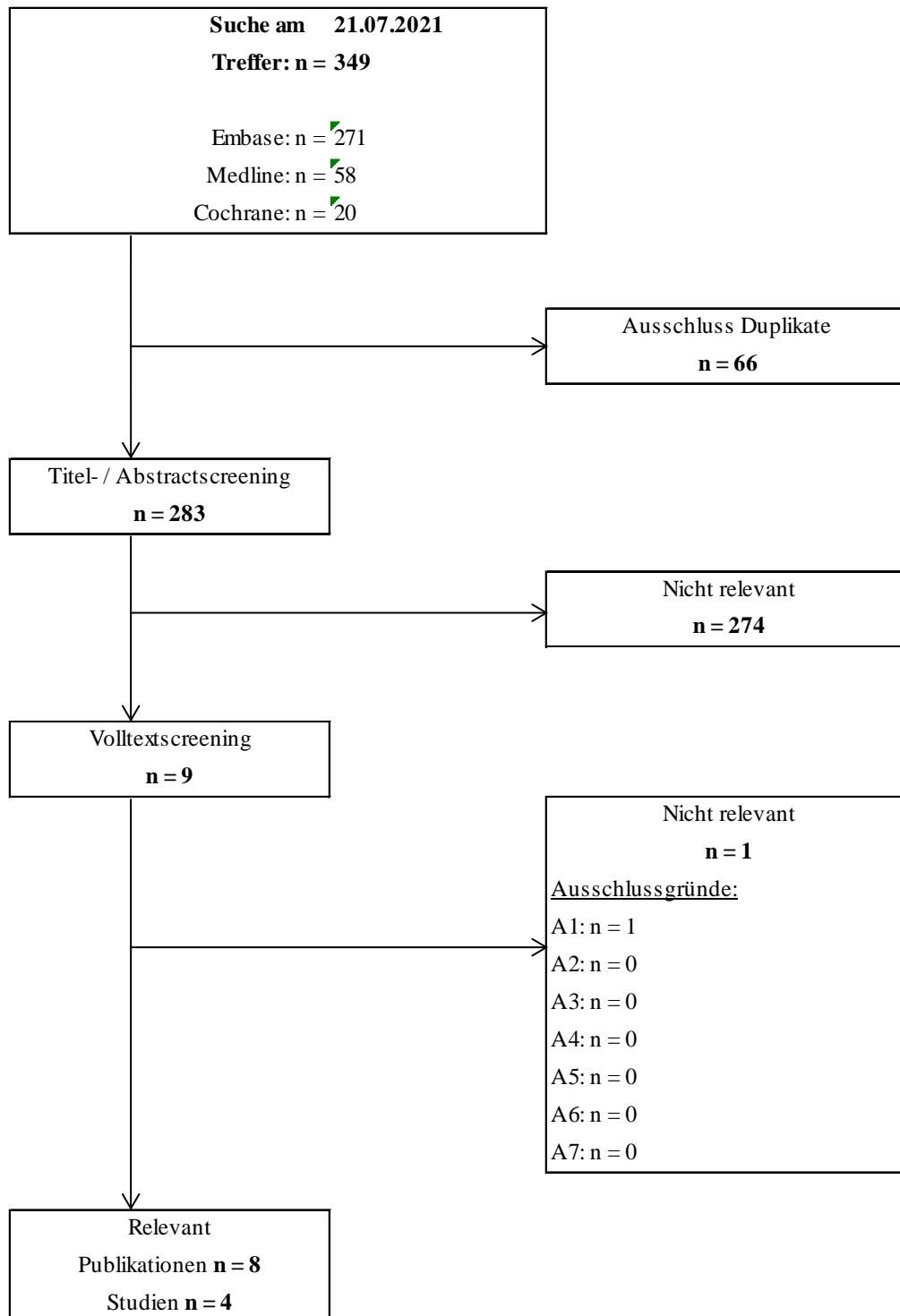


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Albutrepenonacog alfa wurde am 21.07.2021 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbliebenen

283 Treffer wurden anhand Abstract/Titel gemäß der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden neun Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Acht Publikationen wurden als für die Nutzenbewertung relevant erachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5), eine Publikation begründet ausgeschlossen (vgl. Anhang 4-C).

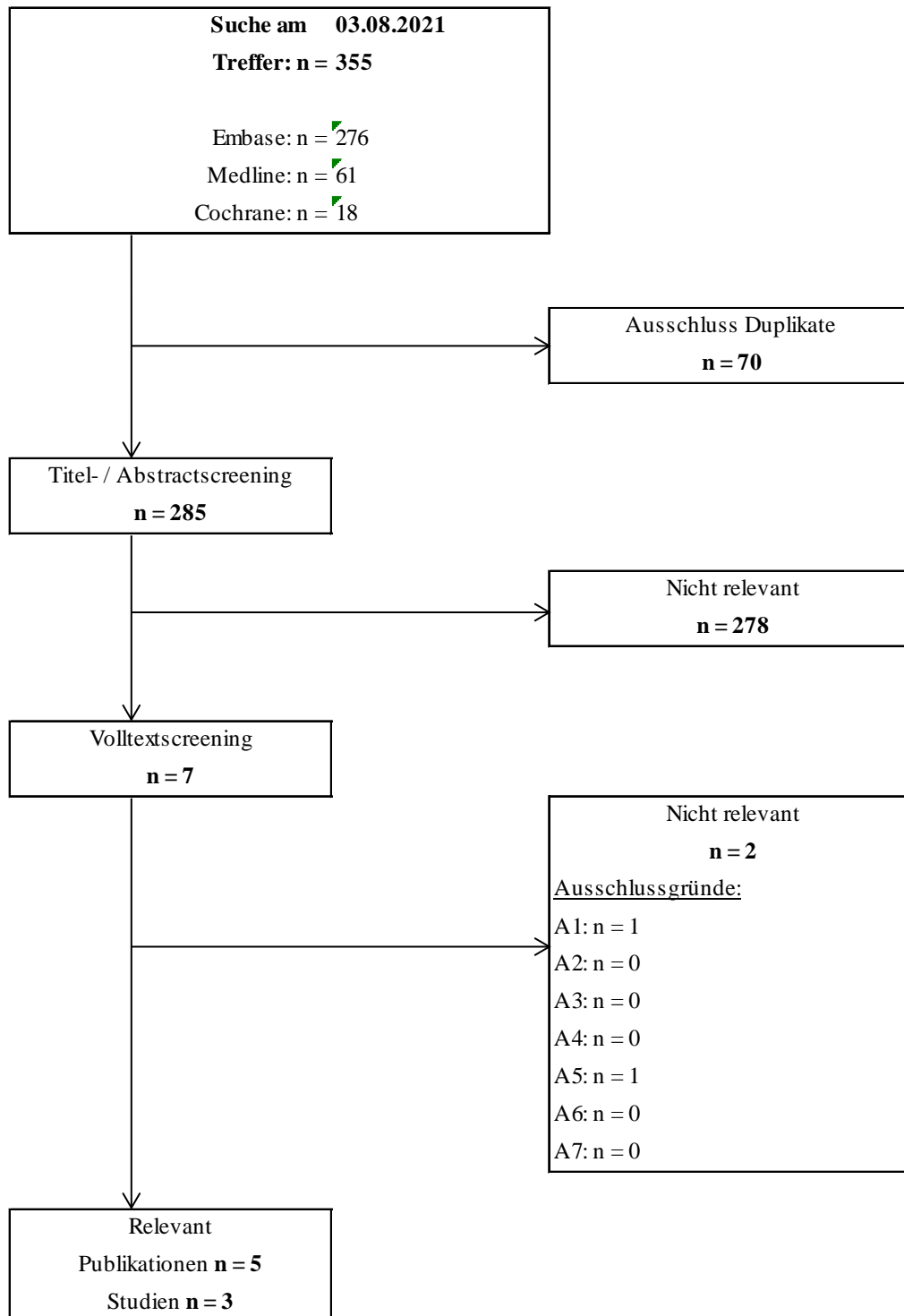


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Eftrenonacog alfa

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zur zVT Eftrenonacog alfa wurde am 03.08.2021 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbliebenen

285 Treffer wurden anhand Abstract/Titel gemäß der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden sieben Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Zwei dieser Publikationen konnten begründet ausgeschlossen werden (vgl. Anhang 4-C); die restlichen fünf wurden als für die Nutzenbewertung relevant erachtet. Diese verteilen sich auf drei verschiedene Studien zu Eftrenonacog alfa (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-34) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CSL654_2004	ClinicalTrials.gov [NCT01361126] (32) ICTRP [NCT01361126]* (33) Clinical Data Suchportal der EMA (34-39)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CSL654_30 01	ClinicalTrials.gov [NCT01496274] (40) EU-CTR [2011-002415-28] (41) ICTRP [EUCTR2011-002415-28]* (42) Clinical Data Suchportal der EMA (43-49)	ja	ja	abgeschlossen
CSL654_30 02	ClinicalTrials.gov [NCT01662531] (50) EU-CTR [2011-006032-23] (51) ICTRP [EUCTR2011-006032-23]* (52) Clinical Data Suchportal der EMA (53-56)	ja	ja	abgeschlossen
CSL654_30 03	ClinicalTrials.gov [NCT02053792]* (57) EU-CTR [2012-005489-37]* (58) ICTRP [NCT02053792]* (59) Clinical Data Suchportal der EMA (60-66)	ja	ja	laufend
CSL654_50 05	ICTRP [DRKS00015079]* (67)	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Die Studie konnte über die genannten Registereinträge zwar identifiziert werden; da diese Registereinträge aber keine Studienergebnisse berichten, sind sie als Informationsquellen ungeeignet und wurden gemäß Ein-Ausschlusskriterien als „A7“ ausgeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p>				

Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT Eftrenonacog alfa

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
B-LONG	ClinicalTrials.gov [NCT01027364] (68) EU-CTR [2009-014295-21] (69) ICTRP [CTRI/2010/091/002949]* (70) [EUCTR2009-014295-21]* (71) [NCT01027364]* (72) Clinical Data Suchportal der EMA (73)	nein	ja	abgeschlossen
Kids B-LONG	ClinicalTrials.gov [NCT01440946] (74) EU-CTR [2011-003076-36] (75) ICTRP [NCT01440946]* (76) Clinical Data Suchportal der EMA (77)	nein	ja	abgeschlossen
B-YOND	ClinicalTrials.gov [NCT01425723] (78) EU-CTR [2011-003075-11] (79) ICTRP [CTRI/2012/05/002708]* (80) [NCT01425723]* (81) Clinical Data Suchportal der EMA (82)	nein	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Die Studie konnte über die gekennzeichneten Registereinträge zwar identifiziert werden; da diese Registereinträge aber keine Studienergebnisse berichten, sind sie als Informationsquellen ungeeignet und wurden gemäß Ein-/Ausschlusskriterien als „A7“ ausgeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 ist der 23.07.2021.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-34) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CSL654_2004	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-06-01_D-227) (83) G-BA-Nutzenbewertung (84) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (85) Zusammenfassende Dokumentation zum Bewertungsverfahren (86)	Ja	Ja	Ja
CSL654_3001	siehe CSL654_2004	Ja	Ja	Ja
CSL654_3002	siehe CSL654_2004	Ja	Ja	Ja
CSL654_3003	siehe CSL654_2004	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit der zVT Eftrenonacog alfa

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
B-LONG	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-233) (87) G-BA-Nutzenbewertung (88) Beschlussfassung (89) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (90)	Nein	Ja	Ja
Kids B-LONG	siehe B-LONG	Nein	Ja	Ja
B-YOND	siehe B-LONG	Nein	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 ist der 23.07.2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	ja	ja	nein	ja (91)	ja (32, 33)	ja (83-86, 92)
CSL654_3001	ja	ja	nein	ja (93)	ja (40-42)	ja (83-86, 94-96)
CSL654_3002	ja	ja	nein	ja (97)	ja (50-52)	ja (83-86, 94, 95, 98, 99)
CSL654_3003	ja	ja	nein	ja (100)	ja (57-59)	ja (83-86, 94, 95, 101, 102)
CSL654_5005	nein	ja	nein	nein	ja (67)	nein
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	nein	nein	ja	ja (73) ^e	ja (68-72)	ja (87, 88, 90, 103, 104)
Kids B-LONG	nein	nein	ja	ja (77) ^e	ja (74-76)	ja (87, 88, 90, 105)
B-YOND	nein	nein	ja	ja (82) ^e	ja (78, 80, 81)	ja (87, 88, 90, 104, 106, 107)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Es handelt sich um editierte Studienberichte, die im Clinical Data Suchportal der EMA hinterlegt sind. Diese liegen in gekürzter und teilweise geschwärzter Form vor.</p> <p>Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (n ^a)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CSL654_2004	Prospektive, offene, multizentrische Phase-I/II-Studie (Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa)	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12-65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX-Präparaten (>150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe alle 7 Tage (n=13); Bedarfsbehandlung (n=4)	Screening-Periode ≤30 Tage, PK-Phase 7-14 Tage, Behandlungsphase ≥20 Wochen	Israel und Bulgarien; 17.07.2011 bis 28.06.2012	Primäre Endpunkte: therapieassoziierte UE; Auftreten von Hemmkörpern und Antikörpern Weitere Endpunkte: PK-Parameter; UE; Blutungsraten (insgesamt, spontan, traumatisch); Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen
CSL654_3001	Prospektive, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie (Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa)	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12-65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX-Präparaten (>150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung Ein Teil der rekrutieren Patienten (n=9) hatte zuvor bereits an der Studie CSL654_2004 teilgenommen	Albutrepenonacog alfa <u>Arm 1</u> (n=40): Prophylaxe alle 7 Tage (≥26-30 Wochen) gefolgt von Prophylaxe alle 7, 10 oder 14 Tage (≥30 Wochen/50 ED) <u>Arm 2</u> (n=23): Bedarfsbehandlung (26 Wochen) gefolgt von Prophylaxe alle 7 Tage (~26 Wochen)	Screening-Periode ≤1 Monat, PK-Phase <14 Tage ^b , Behandlungsphase Arm 1: 12-14 Monate Arm 2: 38-52 Wochen	Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Österreich, Russland, Spanien, USA; 23.02.2012 bis 21.07.2014	Primäre Endpunkte: Rate der spontanen Blutungen in Arm 2; Auftreten von Hemmkörpern Weitere Endpunkte: PK-Parameter; UE; Auftreten von Antikörpern; Blutungsraten (insgesamt, spontan, traumatisch, in Gelenken); Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen; Behandlung von Blutungen; chirurgische Substudie ^c : Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (n ^a)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CSL654_3002	Prospektive, offene, multizentrische Phase-III-Studie (Prophylaxe- behandlung mit Albutrepenona- cog alfa)	Kinder im Alter von <12 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX- Präparaten (≥150 ED bei Kindern von 6 bis <12 Jahren bzw. ≥50 ED bei Kindern <6 Jahre); bisher keine Hemmkörperbildung	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe alle 7 Tage (n=27, davon n=12 im Alter <6 Jahre)	Screening-Periode <1 Monat, PK-Phase ≤14 Tage, Behandlungsphase ~11 Monate	Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Russland, Spanien, Tschechische Republik; 16.01.2013 bis 05.10.2014	Primäre Endpunkte: PK-Parameter; Auftreten von Hemmkörpern UE; Auftreten von Antikörpern; Blutungsraten (insgesamt, spontan, in Gelenken); Behandlung von Blutungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität; chirurgische Substudie ^c : Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (n ^a)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CSL654_3003	Prospektive, offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie (Prophylaxebehandlung mit Albutrepenonacog alfa)	männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; <u>Arm 1+2</u> : Patienten aus CLS654_3001, CSL654_3002 oder anderen Studien mit Albutrepenonacog alfa <u>Arm 3</u> : Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen; Alter 12-70 Jahre; vorbehandelt mit FIX-Präparaten (>150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung <u>Arm 4</u> ^d : nicht-vorbehandelte Patienten; Alter ≤18 Jahre	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe alle 7, 10, 14 oder 21 Tage (n=83) (in Arm 4 ist für ein Jahr zunächst auch eine reine Bedarfsbehandlung möglich)	Behandlungsphase ~3 Jahre	Beginn: 06.02.2014; Letzte Visite: 27.06.2018	Primäre Endpunkte: Auftreten von Hemmkörpern, PK-Parameter Weitere Endpunkte: UE; Auftreten von Antikörpern; Blutungsraten (insgesamt, spontan, traumatisch, in Gelenken); Behandlung von Blutungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität; Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen (Arm 3)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (n ^a)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CSL654_5005	prospektive, nicht-interventionelle Studie	Alle Patienten mit Prophylaxebehandlung mit Albutrepenonacog alfa	Albutrepenonacog alfa	~5 Jahre; Jeder Patient 3 Jahre lang oder bis zum Erreichen von mindestens 100 Expositionstagen	30 Zentren/ Hamophiliebehandlungsseinrichtungen in Deutschland Einwilligung erster Patient: 29.03.2018 Letzte Beobachtung letzter Patient: 07.10.2020	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Blutungen, unabhängig der Ätiologie • Anzahl der spontanen Blutungen Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Verbrauchs im klinischen Alltag • Behandlung von Blutungen • Haemo-QoL • UE
<p>a: Tatsächliche Anzahl der eingeschlossenen Patienten. b: Patienten, die bereits an Studie CSL654_2004 teilgenommen hatten, mussten zu Beginn der Studie keine zusätzliche PK-Untersuchung durchlaufen. c: Die chirurgische Substudie umfasste Patienten, bei denen während ihrer Studienteilnahme ein chirurgischer Eingriff vorgenommen wurde. d: Im vorliegenden Studienbericht (14.03.2019) sind keine Daten zu Arm 4 vorhanden, da er noch nicht abgeschlossen war. Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire; PK: Pharmakokinetik; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CSL654_2004	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten gemäß den Richtlinien der WFH (108) oder lokalen Standards berechnet und betrug ≥ 25 I.E./kg Körpergewicht.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p>	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7 Tage bei einer Dosis von 15-35 I.E./kg Körpergewicht (oder nach Einschätzung des Prüfarztes).</p> <p>Eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>1\%$ zu erhalten.</p>	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p> <p>Die Infusionen im Rahmen der PK-Untersuchung wurden durch das Studienpersonal im Zentrum durchgeführt. Die Infusionen während der Behandlungsphase wurden vom Patienten selbst (oder ggf. seinem Betreuer) durchgeführt.</p> <p>Eine Verwendung von Albutrepenonacog alfa war während chirurgischer Eingriffe nach Ermessen des Prüfarztes möglich.</p>
CSL654_3001	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde gemäß den Richtlinien der WFH und wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten berechnet^b. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p>	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös während der ersten Hälfte der Studie alle 7 Tage bei einer Dosis von 35-50 I.E./kg Körpergewicht; während der zweiten Hälfte der Studie war eine niedrigere Behandlungsfrequenz (alle 10 Tage oder 14 Tage) bei einer Dosis von 75 I.E./kg Körpergewicht möglich^c.</p> <p>Bei eine Behandlungsfrequenz von 7 Tagen war eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>1\%$ zu erhalten.</p>	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös^d.</p> <p>Die Infusionen im Rahmen der PK-Untersuchung wurden durch das Studienpersonal im Zentrum durchgeführt. Die Infusionen während der Behandlungsphase wurden vom Patienten selbst (ggf. seinem Betreuer) oder vom Studienpersonal im Zentrum durchgeführt.</p> <p>Während geplanter chirurgischer Operationen erhielten die Patienten in der präoperativen Phase (1h vor dem Eingriff) und in der intraoperativen Phase zusätzliche Dosen, um eine FIX-Aktivität von 60-80% zu erreichen^b. In der postoperativen Phase (bis 14 Tage nach dem Eingriff) erfolgten abhängig der FIX-Aktivität weitere Dosen gemäß den Empfehlungen des WFH.</p>

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CSL654_3002	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien, sowie ggf. der Richtlinien der WFH bestimmt. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p>	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7 Tage bei einer Dosis von 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen. Die Auswahl der Dosis basierte auf dem PK-Profil des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaigen Erfahrungen aus vorherigen Studien, seinem Blutungsphänotyp sowie seinem physischen Aktivitätsniveau.</p> <p>Eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>3-5\%$ zu erhalten.</p>	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p> <p>Die Infusionen im Rahmen der PK-Untersuchung wurden durch das Studienpersonal im Zentrum durchgeführt. Die Infusionen während der Behandlungsphase wurden vom Patienten selbst, seinem Betreuer oder vom Studienpersonal im Zentrum durchgeführt.</p> <p>Während geplanter chirurgischer Operationen erhielten die Patienten in der präoperativen Phase (1-3h vor dem Eingriff) und in der intraoperativen Phase zusätzliche Dosen, um eine FIX-Aktivität von 60-80% zu erreichen. In der postoperativen Phase erfolgten abhängig von der FIX-Aktivität alle 3 bis 7 Tage weitere Dosen gemäß den Empfehlungen des WFH.</p>

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CSL654_3003	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis sollte 35-75 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis und/oder etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien ausgewählt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich.</p>	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7, 10, 14 oder 21 Tage.</p> <p>Die Auswahl der Dosis basierte auf den Erfahrungen des Patienten (z. B. in den Vorgängerstudien) und erfolgte mit dem Ziel die FIX-Aktivität >2% (optimaler Bereich: 5-15%) zu erhalten.</p> <p>Die maximal zulässige Dosis betrug 50 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz, 75 I.E./kg Körpergewicht bei 10- oder 14-tägiger Behandlungsfrequenz und 100 I.E./kg Körpergewicht bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz.</p>	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 50 oder 100 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p> <p>Die Infusionen wurden vom Patienten selbst (bzw. ggf. seinem Betreuer) oder qualifiziertem Personal durchgeführt.</p> <p>Während geplanter chirurgischer Operationen erhielten die Patienten in der präoperativen Phase (ca. 3 h vor dem Eingriff) und in der intraoperativen Phase zusätzliche Dosen, um eine FIX-Aktivität von 60-80% zu erreichen^b. In der postoperativen Phase (bis 14 Tage nach dem Eingriff, bei Bedarf länger) erfolgten abhängig der FIX-Aktivität weitere Dosen gemäß den Empfehlungen des WFH.</p>

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CSL654_5005	Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen. Ein Patient kann während der Studie eine oder mehrere verschiedene Therapien erhalten	Albutrepenonacog alfa wird i.v. verabreicht und gemäß der Fachinformation dosiert. Die Dauer der Behandlung ist abhängig von der Therapieentscheidung des behandelnden Arztes und wird unabhängig von dieser nichtinterventionellen Studie getroffen	Da die Patienten unter Praxisbedingungen beobachtet werden, werden sie keinen zusätzlichen diagnostischen Untersuchungen unterzogen oder anderweitig überwacht
<p>a: Neben regelmäßigen prophylaktischen Infusionen erhielten Patienten in der Prophylaxe zusätzlich auch die Bedarfsbehandlung.</p> <p>b: Benötigte Menge FIX (I.E.) = Körpergewicht (kg) × benötigte Zunahme der FIX-Aktivität (I.E./dl) (gemäß WFH) × Kehrwert der beobachteten Wiederfindungsrate (I.E./kg pro I.E./dl).</p> <p>c: Voraussetzung für den Wechsel auf eine niedrigere Behandlungsfrequenz war die Beibehaltung einer stabilen wöchentlichen Dosis von ≤50 I.E./kg (für den Wechsel auf eine 14-tägige Behandlungsfrequenz ≤40 I.E./kg) ohne Auftreten von spontanen Blutungen im vorhergehenden Monat.</p> <p>d: Patienten, die bereits an Studie CSL654_2004 teilgenommen hatten mussten zu Beginn der Studie keine zusätzliche PK-Untersuchung durchlaufen. Diese Patienten (sowie ein Teil der übrigen Patienten) durchliefen eine PK-Untersuchung zu Beginn der zweiten Hälfte der Studie.</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; i.v.: intravenös; PK: Pharmakokinetik; WFH: World Federation of Hemophilia</p>			

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

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa (I/II)

Studie Gruppe	Anzahl Patienten		Studiendauer pro Patient Median (Min-Max) Einheit	Alter (Jahre) Median (Min; Max)	Geschlecht m (%)	Ethnie (%)		
	Einge- schlossen	Behandelt / davon abgebrochen (%)				weiß	asiatisch	andere
CSL654_2004	17	17 / 2 (11,8) ^a	k. A. (119-340) Tage	25,0 (13; 46)	17 (100)	17 (100)	0	0
Prophylaxe	13	13 / 0	k. A. (281-340) Tage	19,0 (13; 42)	13 (100)	13 (100)	0	0
Bedarfsbehandlung	4	4 / 2 (50,0) ^a	k. A. (119-169) Tage	35,0 (27; 46)	4 (100)	4 (100)	0	0
CSL654_3001 ^b	69	63 / 8 (12,7) ^d	617 (42-844) Tage	30,0 (12; 61)	63 (100)	52 (82,5)	10 (15,9)	1 (1,6)
Arm 1 (Prophylaxe) ^c	k. A.	40 / 3 (7,5) ^d	623 (42-844) Tage	27,0 (12; 61)	40 (100)	33 (82,5)	6 (15,0)	1 (2,5)
Arm 2 (Bedarf→Prophylaxe) ^c	k. A.	23 / 5 (21,7) ^d	426 (119-736) Tage	32,0 (18; 56)	23 (100)	19 (82,6)	4 (17,4)	0
CSL654_3002 ^e	27	27 / 0	382 (287-554) Tage	6,0 (1; 10)	27 (100)	26 (96,3)	0	1 (3,7)
Kinder <6 Jahre	12	12 / 0	356 (287-416) Tage	3,5 (1; 5)	12 (100)	11 (91,7)	0	1 (8,3)
Kinder 6-12 Jahre	15	15 / 0	456 (323-554) Tage	8,0 (6; 10)	15 (100)	15 (100)	0	0
CSL654_3003 ^{e, f}	84	83 / 6 (7,2)	37,5 (7-49) Monate	27,0 (2; 63)	83 (100)	68 (81,9)	12 (14,5)	3 (3,6)
<12 Jahre	24	24 / 1 (4,2)	40,8 (9-46) Monate	k. A. (2; 11)	24 (100)	23 (95,8)	0	1 (4,2)
≥12 Jahre	59	59 / 5 (8,5)	36,8 (7-49) Monate	k. A. (13; 63)	59 (100)	45 (76,3)	12 (20,3)	2 (3,4)
CSL654_5005	63	63 / 2 (3,2)	6 (0-24) Monate	26 (1; 80)	62 (98,4)	60 (95,2)	1 (1,6)	2 (3,2)
<12 Jahre	19	k. A.	k. A.	6 (1; 11)	19 (100)	19 (100)	0	0
≥12 bis <18 Jahre	5	k. A.	k. A.	15 (12; 17)	5 (100)	5 (100)	0	0
≥18 Jahre	39	k. A.	k. A.	35 (18; 80)	38 (97,4)	36 (92,3)	1 (2,6)	2 (5,1)

a: Abbruchgrund war die bevorstehende Teilnahme der Patienten an der Studie CSL654_3001.
b: Ein Teil der Patienten (n=15) hat bereits an der Studie CSL654_2004 teilgenommen.
c: Patienten in Arm 1 erhielten durchgehend Prophylaxe, Patienten in Arm 2 erhielten während der ersten 26 Wochen der Studie eine Bedarfsbehandlung und konnten danach für weitere 26 Wochen in die Prophylaxe wechseln.
d: Abbruchgründe in Arm 1: Abbruch durch den Patienten (n=2), UE (n=1); Abbruchgründe in Arm 2: *Lost to follow up* (n=3), UE (n=1), Protokollverletzung (n=1).
e: Nur Prophylaxe.
f: Ein Teil der Patienten hat bereits an den Studien CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_3002 teilgenommen.
Abkürzungen: k. A.: Keine Angabe; m: Männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa (II/II)

Studie Gruppe	N	Expositionstage vor Studienbeginn Mittel (SD)	Anzahl der Blutungen in den vorhergehenden 12 Monaten Mittel (SD)		Patienten mit Routineprophylaxe vor Studienbeginn				
					N	Gesamtverbrauch vorheriges FIX-Präparat für Prophylaxe (I.E./kg Körpergewicht)			
			gesamt	spontan		Mittel (SD)	Median	(Min; Max)	Einheit
CSL654_2004	17	815,0 (323,46)	17,1 (16,63)	13,4 (15,02)	10	87,7 (45,8)	73,2	(32; 154)	Woche ⁻¹
Bedarfsbehandlung	4	662,5 (131,50)	27,0 (3,37)	27,0 (3,37)	0	–	–	–	–
Prophylaxe	13	861,9 (353,61)	14,0 (17,97) ^a	9,2 (14,73) ^a	10	87,7 (45,8)	73,2	(32; 154)	Woche ⁻¹
CSL654_3001 ^b	63	773,3 (697,80)	10,8 (11,40)	7,0 (9,13)	34	320,7 (208,8) ^d	256,5 ^d	(65,2; 978,4) ^d	Monat ⁻¹
Arm 1 (Prophylaxe) ^c	40	941,9 (762,12)	3,4 (3,77)	1,5 (2,23)	34	320,7 (208,8) ^d	256,5 ^d	(65,2; 978,4) ^d	Monat ⁻¹
Arm 2 (Bedarf→Prophylaxe) ^c	23	480,3 (448,54)	24,3 (7,33)	16,6 (8,62)	0	–	–	–	–
CSL654_3002 ^e	27	392,2 (332,42)	7,0 (11,89)	3,9 (9,18) ^f	24	107,1 (93,3)	86,0	(35,0; 490,0)	Woche ⁻¹
Kinder <6 Jahre	12	199,3 (202,61)	6,5 (9,98)	2,8 (5,11)	11	138,7 (123,8)	100	(50,0; 490,0)	Woche ⁻¹
Kinder 6-12 Jahre	15	546,5 (339,90)	7,4 (13,56)	4,9 (11,74) ^f	13	80,3 (47,2)	60,0	(35,0; 182,0)	Woche ⁻¹
CSL654_3003 ^g	83 ^h	189,3 (191,1)	57,6 (64,06)	47,6 (57,10)	6	35,3 (13,44)	33,5	15; 50	Woche ⁻¹
CSL654_5005	63	k. A.	1,5 (1,79) ⁱ	0,8 (1,26) ^j	53	123,4 (84,4)	120,0	0; 500	Monat ⁻¹
<12 Jahre	19	k. A.	1,8 (2,32) ^k	0,3 (0,46) ^l	17	142,9 (119,7)	130,0	0; 500	Monat ⁻¹
≥12 bis <18 Jahre	5	k. A.	2,0 (2,45) ^m	1,5 (2,12) ⁿ	5	86,0 (67,6)	40,0	33; 160	Monat ⁻¹
≥18 Jahre	39	k. A.	1,4 (1,57) ^o	1,0 (1,37) ^p	31	118,8 (60,3)	120,0	0; 316	Monat ⁻¹

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

Studie Gruppe	N	Expositionstage vor Studienbeginn Mittel (SD)	Anzahl der Blutungen in den vorhergehenden 12 Monaten		Patienten mit Routineprophylaxe vor Studienbeginn				
			Mittel (SD)		N	Gesamtverbrauch vorheriges FIX-Präparat für Prophylaxe (I.E./kg Körpergewicht)			Einheit
			gesamt	spontan		Mittel (SD)	Median	(Min; Max)	
<p>a: Bei den zehn Patienten im Prophylaxe-Arm, die im Zwölfmonatszeitraum vor der Studie eine Prophylaxe erhielten, betrug die mittlere Spontanblutungsrate in diesem Zeitraum 2,4 (Gesamtblutungsrate 5,2); bei den drei Patienten im Prophylaxe-Arm, die im Zwölfmonatszeitraum vor der Studie eine Bedarfsbehandlung erhielten, betrug die mittlere Spontanblutungsrate in diesem Zeitraum 31,7 (Gesamtblutungsrate 43,3).</p> <p>b: Ein Teil der Patienten (n=9) hat bereits an der Studie CSL654_2004 teilgenommen.</p> <p>c: Patienten in Arm 1 erhielten durchgehend Prophylaxe, Patienten in Arm 2 erhielten während der ersten 26 Wochen der Studie eine Bedarfsbehandlung und konnten danach für weitere 26 Wochen in die Prophylaxe wechseln.</p> <p>d: Angaben nur von N=28 Patienten verfügbar.</p> <p>e: Nur Prophylaxe</p> <p>f: Für einen Patienten lag keine Angabe vor (N=26 bzw. N=14).</p> <p>g: Ein Teil der Patienten hat bereits an den Studien CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_3002 teilgenommen.</p> <p>h: Die dargestellten Werte wurden nur für Arm 3 (vorbehandelte Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen; Alter 12-70 Jahre; N=7) erhoben</p> <p>i: N=52</p> <p>j: N=29</p> <p>k: N=11</p> <p>l: N=8</p> <p>m: N=4</p> <p>n: N=2</p> <p>o: N=37</p> <p>p: N=19</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; k. A. Keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p>									

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

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

Beschreibung der Studien mit Albutrepenonacog alfa

Studie CSL654_2004

In der offenen, multizentrischen Phase-I/II-Studie CSL654_2004 erhielten die Patienten Albutrepenonacog alfa in einen Studienarm als Prophylaxe (mit einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz) und im anderen Studienarm als Bedarfsbehandlung bei Blutungen. Auch in der Prophylaxe war für alle Patienten stets die Bedarfsbehandlung von Blutungen vorgesehen. Die zu untersuchende Population umfasste männliche Hämophilie B-Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$. Die Teilnahme war begrenzt auf FIX-vorbehandelte Patienten mit >150 Expositionstagen (Exposure Days; ED), bei denen zuvor keine Hemmkörper aufgetreten waren. In der Studie wurden neben Sicherheitsaspekten, der Effektivität von Albutrepenonacog alfa bei der Prävention und der Behandlung von Blutungen auch pharmakokinetische Parameter erfasst.

Insgesamt wurden 17 Patienten eingeschlossen und behandelt, 13 Patienten im Studienarm mit Prophylaxe und 4 Patienten im Studienarm mit Bedarfsbehandlung. Alle Patienten waren weiß mit einem medianen Alter von 25 Jahren (Spanne: 13-46 Jahre). Im Prophylaxe-Arm war der Anteil der Patienten mit einer Bedarfsbehandlung vor Studienbeginn mit 23% relativ hoch. Im Vorjahr der Studie zeigten die Patienten aus dem Prophylaxe-Arm mit vorheriger Bedarfsbehandlung durchschnittlich 43,3 Blutungen, von denen 31,7 spontan waren. Bei den zehn Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine Prophylaxe erhielten, lag die Anzahl der Blutungen im Vorjahr insgesamt bei 5,2 und in Bezug auf spontane Blutungen bei 2,4. Der mittlere FIX-Verbrauch der Patienten mit Prophylaxe vor Studienbeginn betrug 87,7 I.E./kg Körpergewicht pro Woche. Die mittlere Anzahl der Expositionstage vor Studienbeginn betrug im Studienarm mit Bedarfsbehandlung 663 und im Studienarm mit Prophylaxe 861.

Alle der 17 eingeschlossenen Patienten wurden in der Studie mit Albutrepenonacog alfa behandelt. Insgesamt lag die Studiendauer bei Patienten im Studienarm mit Prophylaxe bei ca. neun bis elf Monaten und den Patienten im Studienarm mit Bedarfsbehandlung bei ca. vier bis sechs Monaten. Zwei Patienten (beide mit Bedarfsbehandlung) brachen die Studie vorzeitig ab. Der Grund hierfür war ihre bevorstehende Teilnahme an der Phase-II/III-Studie CSL654_3001.

Studie CSL654_3001

Die offene, multizentrische Phase-II/III-Studie CSL654_3001 bestand aus zwei Studienarmen. Patienten in Arm 1 erhielten während der ersten Hälfte der Studie (26-30 Wochen) eine prophylaktische Behandlung mit Albutrepenonacog alfa alle sieben Tage. Für die zweite Hälfte der Studie (ca. 26 Wochen) konnten die Patienten, die im Monat zuvor bei Beibehaltung einer stabilen wöchentlichen Dosis von ≤ 50 I.E./kg Körpergewicht bzw. ≤ 40 I.E./kg Körpergewicht keine spontanen Blutungen gezeigt hatten, ihre Behandlungsfrequenz auf 10 bzw. 14 Tage

reduzieren. Die übrigen Patienten in Arm 1 verblieben bei einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz. In Arm 2 der Studie erhielten die Patienten für 26 Wochen der Studie eine Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa und konnten danach auf Wunsch für weitere 26 Wochen an einer prophylaktischen Behandlung mit 7-tägiger Frequenz teilnehmen. Auch in der Prophylaxe war für alle Patienten stets die Bedarfsbehandlung von Blutungen vorgesehen. Wie bereits in Studie CSL654_2004 umfasste die zu untersuchende Population männliche Hämophilie B-Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$. Alle Teilnehmer mussten zuvor bereits für >150 Expositionstage ein FIX-Präparat erhalten haben, ohne dass dabei Hemmkörper aufgetreten waren. Es wurden auch Patienten aus vorherigen klinischen Prüfungen von Albutrepenonacog alfa eingeschlossen (inkl. neun Patienten aus Studie CSL654_2004). Die erhobenen Endpunkte betreffen die Effektivität, die Sicherheit und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Albutrepenonacog alfa.

Es wurden 40 Patienten in Arm 1 und 23 Patienten in Arm 2 eingeschlossen. Im Median waren die Patienten 30 Jahre alt (Spanne: 12-61 Jahre) und 83% der Patienten waren weiß. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten in Arm 1 im Mittel 942 ED mit FIX und die Patienten in Arm 2 im Mittel 480 ED mit FIX auf. Im Vorjahr der Studie zeigten die Patienten aus Arm 1 im Mittel 3,4 Blutungen, von denen 1,5 spontan waren; die Patienten in Arm 2 zeigten im Vorjahr im Mittel 24,3 Blutungen, von denen 16,6 spontan waren. Der mittlere FIX-Verbrauch der Patienten mit Routineprophylaxe vor Studienbeginn betrug in dieser Zeit insgesamt 321 I.E./kg Körpergewicht pro Woche.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden während der Studie mit Albutrepenonacog alfa behandelt. Acht Patienten nahmen nicht bis zum Ende an der Studie teil. Häufigster Grund hierfür war, dass die Patienten nicht mehr nachverfolgt werden konnten. Die mediane Studiendauer lag in Arm 1 bei ca. 20 Monaten (Spanne: 1-28) und in Arm 2 bei ca. 14 Monaten (Spanne: 4-24).

Für den Vergleich mittels MAIC-Analyse wurde die FIX-Aktivität als Adjustierungsparameter herangezogen. Da teilweise nur Daten zu Baseline und nicht zum Screening vorhanden waren, kommen allerdings auch Werte $>2\%$ vor, was zum Screening per Einschlusskriterium nicht erlaubt war. Dies führt dazu, dass die Patienten, die mit Albutrepenonacog alfa behandelt wurden, in der Adjustierung teilweise als weniger schwer erkrankt eingeschätzt werden, als die Patienten aus Eftrenonacog alfa-Studien, in denen von einer FIX-Aktivität von $\leq 2\%$, wie in den Einschlusskriterien beschrieben, ausgegangen werden muss.

Studie CSL654_3002

An der offenen multizentrischen Phase-III-Studie CSL654_3002 konnten an Hämophilie B erkrankte Jungen im Alter von <12 Jahren, die eine FIX-Aktivität von $\leq 2\%$ aufwiesen, teilnehmen. Voraussetzung für den Studieneinschluss waren bei den <6 -Jährigen ≥ 50 ED mit FIX und bei den ≥ 6 -Jährigen ≥ 150 ED mit FIX, jeweils ohne Hemmkörperbildung. Alle Studienteilnehmer erhielten durchgängig eine prophylaktische Behandlung mit Albutrepenonacog alfa mit einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz. Zusätzlich war stets eine Bedarfsbehandlung von Blutungen mit Albutrepenonacog alfa vorgesehen. Erfasst wurden in

der Studie PK-Parameter sowie Endpunkte zur Sicherheit und zur Effektivität von Albutrepenonacog alfa bei der Prävention und der Behandlung von Blutungen, sowie zur Lebensqualität der Kinder.

Insgesamt wurden in die Studie 27 Jungen, zwölf davon im Alter <6 Jahren, eingeschlossen und alle behandelt. Das Alter der Teilnehmer betrug in Gruppe <6 Jahre im Median 3,5 Jahre (Spanne: 1-5 Jahre) und in der Gruppe ≥ 6 Jahre im Median acht Jahre (Spanne: 6-10 Jahre). Bis auf ein Kind waren alle weiß (96,3%). In den zwölf Monaten vor Studienbeginn hatten die Kinder im Mittel 7,0 Blutungen, von denen 3,9 spontan waren. Fast alle Kinder (n=24) erhielten vor Studienbeginn eine Routineprophylaxe mit FIX. Der mittlere Gesamtverbrauch pro Woche wurde mit 107,1 (93,34) I.E./kg Körpergewicht angegeben.

Es gab keine Studienabbrüche. Im Median betrug die Studiendauer pro Patient ca. 12 Monate (Erstes Quartil (Q1) bis Drittes Quartil (Q3): 10-15 Monate).

Studie CSL654_3003

Bei der Studie CSL654_3003 handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie, die als Extensionsstudie für Patienten aus früheren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa fungiert (inkl. Studie CSL654_3001 und CSL654_3002) (Studienarm 1 und 2), aber auch weitere vorbehandelte Hämophilie B-Patienten (>150 ED) mit geplanten chirurgischen Eingriffen einschließt (Arm 3), sowie nicht-vorbehandelte Patienten (Arm 4). Alle Patienten in der Studie erhalten eine prophylaktische Behandlung mit Albutrepenonacog alfa (sowie eine Bedarfsbehandlung von Blutungen mit Albutrepenonacog alfa).

Bei der vorliegenden Analyse (Datenschnitt: 14 März 2019) waren insgesamt 84 Patienten eingeschlossen worden, wovon 83 behandelt wurden. Das mediane Alter dieser Teilnehmer betrug 27 Jahre (Spanne: 2-63 Jahre). Insgesamt waren 82% der Patienten weiß, 15% asiatisch und 4% von anderer Ethnie.

Ein Patient (1,3%) brach die Studie aufgrund eines UE ab, das jedoch bereits vor Studienbeginn aufgetreten war (*non-treatment-emergent adverse event*), ein weiterer Patient (aus der Gruppe der ≥ 6 - bis <12-Jährigen) aufgrund fehlender Wirksamkeit der Studienmedikation. Zwei Patienten brachen die Studienteilnahme auf eigenen Wunsch hin ab, zwei weitere aus sonstigen Gründen. Die mediane Dauer der Studienteilnahme lag bei ca. 37,5 Monaten (Spanne: 7-49).

Studie CSL654_5005

Bei der Studie CSL654_5005 handelt es sich um eine nichtinterventionelle Beobachtungsstudie zur Beobachtung der Anwendung von Albutrepenonacog alfa unter Praxisbedingungen. Zugelassen waren Patienten, die mit Albutrepenonacog alfa gemäß der ärztlichen Praxis und der aktuellen Fachinformation behandelt wurden.

Bei der vorliegenden Interimanalyse (Datenschnitt: 26 Oktober 2020) waren insgesamt 63 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter der Teilnehmer betrug 26 Jahre (Spanne 1-80 Jahre). Insgesamt waren 95% weiß, 1,6% asiatisch und 3,2% von anderer Ethnie.

Zwei Patienten brachen die Studie ab. Grund dafür war bei einem Patienten der Wechsel zu einem anderen FIX Produkt; der zweite konnte nicht mehr nachverfolgt werden. Die mediane Beobachtungsdauer lag zum Zeitpunkt der Interimanalyse bei 6 Monaten (Spanne: 0-24).

Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
B-LONG (NCT 01027364)	Prospektive, nicht-randomisierte, open-label, multizentrische Phase-III-Studie mit parallelen Studienarmen	Männliche Patienten (≥12 Jahre) mit schwerer (FIX-Aktivität ≤2 I.E./kg Körpergewicht) Hämophilie B, die mit mindestens 100 FIX-Gaben vorbehandelt waren (≥100 Expositionstage)	Eftrenonacog alfa, als: <ul style="list-style-type: none"> • wöchentliche Prophylaxe (Arm 1) • individuelle intervallbasierte Prophylaxe (Arm 2) • Bedarfsbehandlung (Arm 3) • perioperative Behandlung (Arm 4) 	52 Wochen± 1 Woche oder Erreichen von ≥50 ED bei 53 Patienten	International (Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Indien, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Südafrika, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA 12/2009-07/2012	Blutungsraten (individuell und annualisiert), Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Faktorverbrauch, Sicherheits- und PK-Parameter, Lebensqualität (Haem-A-QoL, Haemo-QoL) (Arme 1 und 2 gepoolt), Ausbildung von Hemmkörpern
Kids B-LONG (NCT 01440946)	Prospektive, nicht-randomisierte, open-label, multizentrische Phase-III-Studie	Vorbehandelte männliche Patienten (<12 Jahre) mit schwerer (FIX-Aktivität ≤2 I.E./kg Körpergewicht) Hämophilie B, die mit mindestens 50 FIX-Gaben vorbehandelt waren (≥50 Expositionstage)	Eftrenonacog alfa als Prophylaxebehandlung	50 Wochen± 1 Woche oder Erreichen von mindestens 50 ED	International (Australien, Irland, Niederlande, Südafrika, Vereinigtes Königreich, USA) 06/2012-11/2014	Ausbildung von Hemmkörpern, Blutungsraten, Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Faktorverbrauch, Sicherheits- und PK-Parameter, Lebensqualität (CHO-KLAT, EQ-5D-Y)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
B-YOND (NCT 01425723)	Prospektive, nicht-randomisierte, open-label, multizentrische Phase-III-Studie (globale Extensionsstudie)	Vorbehandelte Patienten aus den Studien B-LONG und Kids B-LONG	Eftrenonacog alfa, als: <ul style="list-style-type: none"> • wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe • Intervall-optimierte Prophylaxe • modifizierte Prophylaxe • Bedarfsbehandlung • Perioperative Behandlung 	bis zu 5,4 Jahre (100 ED Eftrenonacog alfa)	International 18 Länder (Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Schweden, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich) 12/2011 – 10/2017 (Interimanalyse 10/2014)	Ausbildung von Hemmkörpern, Blutungsraten, Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Faktorverbrauch, Sicherheitsparameter
Abkürzungen: CHO-KLAT: Canadian Hemophilia Outcomes – Kids' Life Assessment Tool; ED: Expositionstage; EQ-5D-Y: European Quality of Life – 5 Dimensions – Version für Kinder; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire; PK: Pharmakokinetik; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
B-LONG	Patienten wurden individuell nach Bedarf für bis zu 52 (±1) Wochen mit Eftrenonacog alfa behandelt (Zielspiegel: 20-100 I.E./kg Körpergewicht)	<p><u>wöchentliche Prophylaxe:</u> Nach einmaliger Startdosis Eftrenonacog alfa (50 I.E./kg Körpergewicht) Bestimmung der PK-Parameter und ggf. entsprechende individuelle Anpassung der wöchentlichen Dosis.</p> <p><u>individuelle intervallbasierte Prophylaxe:</u> Nach einmaliger Startdosis Eftrenonacog alfa (100 I.E./kg Körpergewicht) Bestimmung der PK-Parameter und ggf. entsprechende individuelle Anpassung des initialen 10-tägigen Behandlungsintervalls mit dem Ziel, einen FIX-Spiegel von 1-3% (oder höher, falls klinisch relevant) oberhalb des Baseline-Wertes aufrecht zu erhalten</p>	Patienten im Arm 4 (perioperative Behandlung) wurden individuell nach klinischem Zustand, Art und Schwere des geplanten Eingriffs sowie ggf. nach Höhe des FIX-Levels mit Dosen Eftrenonacog alfa von 40-100 I.E./kg Körpergewicht behandelt; UE wurden noch bis zu 30 Tage ±1 Woche nach Studienende dokumentiert
Kids B-LONG	Eftrenonacog alfa nach Bedarf (nur im Rahmen des erlaubten perioperativen Managements bei notwendigen chirurgischen Eingriffen)	Individuell optimierte Prophylaxebehandlung mit Eftrenonacog alfa: Dosierungsregime zum Studienbeginn: 50-60 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich; Anpassung (individuell basierend auf PK- und Blutungsprofi sowie FIX-Spiegel) der Dosis (bis maximal 100 I.E./kg Körpergewicht) oder des Behandlungsintervalls (auf maximal zweimal wöchentlich)	–

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

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
B-YOND	Behandlung mit Eftrenonacog alfa nach Bedarf entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Level individuell angepasster Dosierung	<p><u>wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe:</u> ca. 20-100 I.E./kg Körpergewicht Eftrenonacog alfa einmal wöchentlich, basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten aus der Vorläuferstudie (B-LONG oder Kids B-LONG)</p> <p><u>Intervall-optimierte Prophylaxe:</u> ca. 100 I.E./kg Körpergewicht Eftrenonacog alfa alle 8-16 Tage oder zweimal pro Monat, basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten aus der Vorläuferstudie (B-LONG oder Kids B-LONG)</p> <p><u>modifizierte Prophylaxe:</u> weitere Anpassung des Dosierungsschemas nach Maßgabe des behandelnden Arztes, wenn bei einzelnen Patienten eine optimale Prophylaxe des Patienten nicht erreicht werden konnte (unter Konsultation des klinischen Monitors)</p>	<p>Patienten ≥ 12 Jahre konnten innerhalb der Studie nach Entscheidung des Arztes von einem prophylaktischen Therapieregime zu einer reinen Bedarfsbehandlung wechseln und umgekehrt. Patienten < 12 Jahre wurde ohne Wechselmöglichkeit einem der verfügbaren Regime zugeordnet.</p> <p>Im Rahmen der perioperativen Behandlung wurde die individuelle Dosierung mit Eftrenonacog alfa basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten, der Art und Schwere des Eingriffs und ggf. dem FIX-Level gewählt.</p>
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik			

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

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa (I/II)

Studie Gruppe	Anzahl Patienten		Studiendauer pro Patient ^a Median (Min; Max) Einheit	Alter (Jahre) Median (Min; Max)	Geschlecht m (%)	Ethnie (%)		
	Einge- schlossen	Behandelt / davon abgebrochen (%)				weiß	asiatisch	andere
B-LONG	123 ^b	122 / 7 (5,7)	k. A.	30,0 (12; 71)	123 (100)	70 (58,8) ^c	28 (23,5) ^c	21 (17,6) ^c
wöchentliche Prophylaxe	63 ^b	62 / 3 (4,8)	51,6 (<1; 97) Wochen	28,0 (12; 71)	63 (100)	41 (65,1)	7 (11,1)	15 (23,8)
intervallbasierte Prophylaxe	29	29 / 2 (6,9)	58,3 (<1; 126) Wochen	33,0 (12; 62)	29 (100)	18 (62,1)	7 (24,1)	4 (13,8)
Bedarfsbehandlung	27	27 / 1 (3,7)	40,9 (28; 54) Wochen	36,0 (14; 64)	27 (100)	11 (40,7)	14 (51,9)	2 (7,4)
perioperative Behandlung ^d	4	4 / 1 (25,0)	k. A.	40,5 (30; 61)	4 (100)	k. A.	k. A.	k. A.
Kids B-LONG	30	30 / 3 (10,0)	49,4 (47,6; 50,0) ^e Wochen	5,0 (1; 11)	30 (100)	22 (73,3)	5 (16,7)	3 (10,0)
Kinder <6 Jahre	15	15 / 2 (13,3)	48,0 (37,0; 50,0) ^e Wochen	2,0 (1; 4)	15 (100)	12 (80,0)	2 (13,3)	1 (6,7)
Kinder 6-<12 Jahre	15	15 / 1 (6,7)	50,0 (48,3; 50,5) ^e Wochen	8,0 (6; 11)	15 (100)	10 (66,7)	3 (20,0)	2 (13,3)
B-YOND	120	120 / 22 (18,3)	k. A.	k. A.	120 (100)	66 (55,0)	32 (26,7)	22 (18,3)
aus B-LONG	93	93 / 18 (19,4)	4,0 (0,3; 5,4) Jahre	29,0 (13; 63)	93 (100)	47 (50,5)	27 (29,0)	19 (20,4)
aus Kids B-LONG	27	27 / 4 (14,8)	2,6 (0,2; 3,9) Jahre	6,7 (3,2) ^f	27 (100)	19 (70,4)	5 (18,5)	3 (11,1)
Kinder <6 Jahre	13	k. A.	k. A.	4,0 (3; 5) ^g	13 (100)	10 (76,9)	2 (15,4)	1 (7,7)
Kinder 6-<12 Jahre	14	k. A.	k. A.	9,5 (7; 12)	14 (100)	9 (64,3)	3 (21,4)	2 (14,3)

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

Studie Gruppe	Anzahl Patienten		Studiendauer pro Patient ^a Median (Min; Max) Einheit	Alter (Jahre) Median (Min; Max)	Geschlecht m (%)	Ethnie (%)		
	Einge- schlossen	Behandelt / davon abgebrochen (%)				weiß	asiatisch	andere
<p>a: Wo die tatsächliche Gesamtstudiendauer pro Patient nicht berichtet war, werden, sofern verfügbar, Angaben zur Behandlungsdauer dargestellt.</p> <p>b: Ein Patient in Behandlungsgruppe 1 beendete die Teilnahme an der Studie noch vor Beginn der Behandlung.</p> <p>c: Angaben zur Ethnie der vier Patienten im Arm 4 (perioperative Behandlung) nicht verfügbar.</p> <p>d: Es werden nur die verfügbaren Angaben dargestellt, die nicht die aus den anderen Studienarmen fakultativ in diesen Behandlungsarm gewechselten Patienten (n=8) mit einberechnen.</p> <p>e: Interquartilsabstand</p> <p>f: Mittelwert (SD)</p> <p>g: Angabe nur für die neun Patienten verfügbar, die bis 2017 eingeschlossen wurden.</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: Keine Angabe; m: Männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p>								

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa (II/II)

Studie Gruppe	N	Anzahl der Blutungen in den vorhergehenden 12 Monaten Mittel (SD)	
		gesamt	spontan
B-LONG	123	17,4 (16,60) ^a	11,2 (13,30) ^b
wöchentliche Prophylaxe	63	15,7 (15,83) ^c	10,1 (13,17) ^d
intervallbasierte Prophylaxe	29	17,3 (21,87) ^e	12,0 (16,90) ^f
Bedarfsbehandlung	27	19,8 (12,66)	11,5 (9,44) ^g
perioperative Behandlung ^h	4	k. A.	k. A.
Kids B-LONG	30	5,5 (13,10)	0,9 (1,79) ⁱ
Kinder <6 Jahre	15	3,9 (4,55)	0,7 (0,98)
Kinder 6-<12 Jahre	15	7,2 (18,13)	1,2 (2,39) ^j
B-YOND	120	k. A.	k. A.
a: N=114 b: N=103 c: N=60 d: N=53 e: N=23 f: N=22 g: N=24 h: Es werden nur die verfügbaren Angaben dargestellt, die nicht die aus den anderen Studienarmen fakultativ in diesen Behandlungsarm gewechselten Patienten (n=8) mit einberechnen. I: N=29 j: N=14 Abkürzungen: k. A.: Keine Angabe			

Beschreibung der Studien mit Eftrenonacog alfa

Studie B-LONG

Die prospektive, nicht-randomisierte, open-label, multizentrische Phase-III-Studie B-LONG war eine von zwei pivotalen Zulassungsstudien zu Eftrenonacog alfa (68, 69, 87, 103, 104). In dieser Studie wurden erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 I.E./kg Körpergewicht) untersucht, die einem von vier parallelen Behandlungsarmen (wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe; individualisierte Intervall-optimierte Prophylaxe; Bedarfsbehandlung, perioperatives Management) zugeordnet wurden. Die Studienteilnahme war begrenzt auf FIX-vorbehandelte Patienten mit ≥ 100 ED. Die erhobenen Endpunkte umfassen Ergebnisse zur Blutungsrate, Wirksamkeit, Sicherheit und den pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa, die Ausbildung von Hemmkörpern, sowie (in den beiden Prophylaxe-Armen gepoolt) die Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten.

Insgesamt wurden 123 (sämtlich männliche) Teilnehmer in die Studie eingeschlossen (63 in Arm 1 bzw. 29, 27 und 4 in die Arme 2, 3 und 4), von denen alle bis auf einen Patienten in Arm 1 auch mit Eftrenonacog alfa behandelt wurden. Acht Teilnehmer wechselten im Verlauf der Studie aufgrund notwendiger operativer Behandlungen aus den Armen 1, 2 und 3 in Arm 4; nach Abschluss der Operation und erfolgter Rehabilitation wechselten diese wieder zurück in ihren jeweiligen ursprünglichen Behandlungsarm. Im Median waren die Patienten 30 Jahre alt (Spanne: 12-71 Jahre) und 58,8% der Patienten waren weiß. Die mittlere Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt lag bei den Patienten im Studienarm mit wöchentlicher Prophylaxe bei 15,7; 10,1 dieser Blutungen waren spontan. Bei den Patienten im Studienarm mit intervallbasierter Prophylaxe traten in den 12 Monaten vor Studieneintritt im Mittel 17,3 Blutungen auf, 12,0 davon spontan, und im Bedarfsbehandlungsarm waren es im Mittel 19,8 Blutungen; davon 11,5 spontan. Ein entsprechender Wert für die Patienten im Arm mit perioperativer Behandlung liegt nicht ohne Einbezug der nur fakultativ aus den anderen Studienarmen in diesen Behandlungsarm gewechselten acht Patienten vor. Sieben der 122 behandelten Patienten beendeten die Behandlung im Rahmen der Studie vorzeitig; davon jeweils zwei aufgrund eines Widerrufs der Einverständniserklärung, aufgrund von Protokollverletzungen bzw. aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Der siebte vorzeitige Abbruch trat auf, da keine Nachverfolgung des Patienten möglich war. Die mediane Studiendauer lag in Arm 1 bei 51,6 Wochen (Spanne: <1-97), in Arm 2 bei 58,3 Wochen (Spanne: <1-126) und in Arm 3 bei 40,9 Wochen (Spanne: 28-54).

Studie Kids B-LONG

Die prospektive, nicht-randomisierte, open-label, multizentrische Phase-III-Studie Kids B-LONG war die zweite von zwei pivotalen Zulassungsstudien zu Eftrenonacog alfa (74, 75, 87, 105). In dieser Studie wurde die Prophylaxebehandlung mit Eftrenonacog alfa bei an Hämophilie B erkrankten Jungen im Alter von <12 Jahren, die eine FIX-Aktivität von ≤ 2 I.E./kg Körpergewicht aufwiesen, untersucht. Die Studienteilnahme war begrenzt auf FIX-vorbehandelte Patienten mit ≥ 50 ED. Die erhobenen Endpunkte umfassen Ergebnisse zur Blutungsrate, Wirksamkeit, Sicherheit und den pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa, die Ausbildung von Hemmkörpern, Faktorverbrauch sowie die Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten.

Insgesamt wurden 30 Patienten (davon 15 jünger als 6 Jahre) in die Studie eingeschlossen, von denen alle auch mindestens eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa erhielten. Im Median waren die Patienten 5 Jahre alt (Spanne: 1-11 Jahre) und 73,3% der Patienten waren weiß. Die mittlere Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt lag in der gesamten Studienpopulation bei 5,5; davon 0,9 spontane Blutungsereignisse. Aufgeschlüsselt waren dies bei den Patienten <6 Jahre im Mittel 3,9; davon 0,7 spontan, und bei den Patienten ≥ 6 Jahre im Mittel 7,2; davon 1,2 spontan. Drei Patienten beendeten die Studie vorzeitig; davon konnten zwei (je einer <6 Jahre und einer ≥ 6 Jahre) nicht mehr nachverfolgt werden (Lost to Follow-up). Ein Patient in der Gruppe <6 Jahre entwickelte FIX-Aktivitäten, die nicht mehr unter 2% lagen und wurde daraufhin vom behandelnden Arzt als nicht weiter prophylaxebedürftig aus der Studie genommen. Die mediane Studiendauer lag nahe an 50 Wochen.

Studie B-YOND

Die prospektive, nicht-randomisierte, open-label, multizentrische Phase-III-Studie B-YOND war als globale Extensionsstudie zu den Zulassungsstudien B-LONG und Kids B-LONG konzipiert und rekrutierte ihre Teilnehmer ausschließlich aus Patienten dieser beiden Studien (78, 79, 87, 104, 106, 107). In der Studie wurden Patienten aller Altersklassen mit schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 I.E./kg Körpergewicht) untersucht, die einem von fünf parallelen Behandlungsarmen (wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe; individualisierte Intervall-optimierte Prophylaxe; modifizierte Prophylaxe; Bedarfsbehandlung; perioperatives Management) zugeordnet wurden. Innerhalb der Studie war nach Maßgabe des Arztes für die Patienten ≥ 12 Jahre ein Wechsel von einem prophylaktischen Therapieregime zu einer reinen Bedarfsbehandlung oder umgekehrt möglich; Patienten < 12 Jahre hatten diese Wechsellmöglichkeit nicht. Primärer Endpunkt der Studie war die Dokumentation der Ausbildung von Hemmkörpern; des Weiteren wurden Ergebnisse zur Wirksamkeit, zur Blutungsrate, zum Faktorverbrauch, Sicherheit und den pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa erhoben.

Insgesamt wurden 120 Patienten in die Studie eingeschlossen (93 davon aus B-LONG, 27 aus Kids B-LONG), von denen alle auch mindestens eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa erhielten. Die Patienten, die aus B-LONG in die Studie wechselten, waren im Median 29 (Spanne: 13-63) Jahre alt; im pädiatrischen Teil (Patienten aus Kids B-LONG) lag der Alters-Median bei 4 (Spanne: 3-5) Jahren (Gruppe < 6 Jahre) bzw. bei 9,5 (Spanne: 7-12) Jahren. 55,0% der Patienten (50,5% in der Kohorte ≥ 12 Jahre, 70,4% in der Kohorte < 12 Jahre) waren weiß. Informationen über die Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt sind für die Studie nicht verfügbar. 22 Patienten brachen die Behandlung mit Eftrenonacog alfa im Rahmen der Studie vorzeitig ab, davon 18 in der Kohorte ≥ 12 Jahre und vier in der Kohorte < 12 Jahre. Allein sechs der Studienabbrüche in der Kohorte ≥ 12 Jahre waren auf die Entscheidung des Sponsors, alle Zentren in einem bestimmten Land zu schließen, zurückzuführen; vier weitere Teilnehmer schieden auf eigenen Wunsch aus der Studie aus und drei Patienten konnten nicht mehr nachverfolgt werden (*lost to follow-up*). Zwei der vier Studienabbrecher in der Kohorte < 12 Jahre wurden auf Wunsch des behandelnden Arztes aus der Studie entlassen, da das Produkt mittlerweile kommerziell verfügbar war. Die mediane Studiendauer lag in der Kohorte ≥ 12 Jahre bei 4 (Spanne: 0,3-5,4) Jahren, in der Kohorte < 12 Jahre bei 2,6 (Spanne: 0,2-3,9) Jahren.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation besteht nahezu ausschließlich aus männlichen Hämophilie B-Patienten. Hämophilie B folgt einem rezessiven, X-chromosomalen Erbgang, weshalb die phänotypisch manifestierte Erkrankung nahezu ausschließlich bei Männern auftritt. Die hier eingeschlossene Zielpopulation spiegelt daher den (deutschen) Versorgungskontext in diesem Punkt adäquat wider.

Da es sich bei Hämophilie B um eine Erbkrankheit handelt, gibt es keine spezifische Altersverteilung der Erkrankung. Dem entsprechend wurde in den hier dargestellten Studien ein breites Altersspektrum untersucht. In Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 wurden Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren eingeschlossen; Studie CSL654_3002 wurde mit Kindern und Jugendlichen im Alter von <12 Jahren durchgeführt. In Studie CSL654_3003 wurden Patienten eingeschlossen, die vorher bereits an den Studien CSL654_3001 oder CSL654_3002 teilgenommen hatten. In Studie CSL654_5005 wurden Patienten jeden Alters eingeschlossen. Das mediane Alter lag in den Studien CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3003 und CSL654_5005 zwischen 25 und 30 Jahren, in Studie CSL654_3002 bei sechs Jahren. Auch das Altersspektrum der betrachteten Studien bildet somit den (deutschen) Versorgungsalltag adäquat ab.

Hämophilie B wird in die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt in Abhängigkeit der Menge des vorhandenen FIX-Plasmaspiegels im Blut. Neben der Einteilung entsprechend des FIX-Plasmaspiegels, werden auch Schweregradeinteilungen verwendet, die sich an der klinischen Symptomatik der Patienten, etwa der Blutungshäufigkeit, orientieren. Je nach Schweregrad der Erkrankung wird diese erst im Laufe des Lebens diagnostiziert und bedarf mitunter auch nur bedingt einer FIX-Substitution. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie eine prophylaktische Dauerbehandlung zur Vermeidung von Arthropathien. Bei Erwachsenen wird der Einsatz einer Dauerbehandlung patientenindividuell entschieden. In den hier betrachteten interventionellen Studien wurden in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der EMA (4) nur Patienten mit schwerer Hämophilie B mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$ eingeschlossen. Die EMA hat bislang für alle FIX-Präparate, die sämtlich aufgrund von Studien, die diesen Empfehlungen folgen, zugelassen wurden, das Anwendungsgebiet auf alle Patienten mit Hämophilie B, unabhängig vom Schweregrad, erweitert. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse der in den Studien durchgeführten Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie B ebenfalls auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen lassen.

In der Zusammenschau kann die in diesem Dossier dargestellte Studienpopulation zu Albutreponacog alfa hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

In die Studien zu Eftrenonacog alfa, die für den historischen Vergleich herangezogen werden, waren in der Gesamtbetrachtung männliche Patienten aller Altersgruppen eingeschlossen. Wie in den Studien mit Albutreponacog alfa wurden auch in diesen Studien nur Patienten mit schwerer Hämophilie B behandelt. Von der Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungskontext kann daher in gleichem Maße wie bei den Studien zu Albutreponacog alfa ausgegangen werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Albutreponacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit Albutreponacog alfa							
CSL654_2004	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
CSL654_3001	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
CSL654_3002	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
CSL654_3003	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
CSL654_5005	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
Studien mit Eftrenonacog alfa							
B-LONG	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
Kids B-LONG	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
B-YOND	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
a: Nicht-randomisierte Studie							
b: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat).							
Abkürzungen: zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Bei den Studien zu Albutreponacog alfa handelt es sich um die pivotalen, zulassungsbegründenden Studien. Diese wurden im Einklang mit den Vorgaben der Guideline der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus Humanplasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-Präparate durchgeführt (4). Trotz des nicht-kontrollierten Designs genügen diese Studien anerkannten Standards, die –

die Besonderheiten der Indikation berücksichtigend – aussagekräftige Nachweise zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulassen. Für die Studien zu Albutrepenonacog alfa liegen klinische Studienberichte vor, die eine vollständige und damit unverzerrte Einschätzung aller betrachteten Endpunkte ermöglichen. Dem gegenüber wurden zu Eftrenonacog alfa öffentlich zugängliche Studieninformationen aus Publikationen, Studienregistereinträgen oder Studienergebnisdatenbanken bzw. G-BA-Nutzenbewertungsverfahren als Quelle herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Annualisierte Blutungsrate	Faktorverbrauch in der Prophylaxe	Pharmakokinetik	Behandlung von Blutungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern	Mortalität
Studien mit Albutrepenonacog alfa								
CSL654_2004	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
CSL654_3001	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
CSL654_3002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CSL654_3003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CSL654_5005	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
Studien mit Eftrenonacog alfa								
B-LONG	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Kids B-LONG	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
B-YOND	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja

Ergebnisse zur perioperativen Behandlung werden für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt und werden deshalb hier nicht dargestellt, auch wenn sie berichtet wurden.

4.3.2.3.3.1 Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutreponacog alfa	
CSL654_2004	Die annualisierte Blutungsrate eines Patienten wurde wie folgt definiert: <i>Anzahl der behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden / (Anzahl der Tage vom Beginn der Behandlungsphase bis zur Beendigung der Studie / 365,25)</i> Traten mehrere Blutungen an einem Tag auf, so wurde dies als ein Ereignis gewertet. Es wurden nur Blutungen berücksichtigt, die einer Behandlung bedurften. Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand deskriptiver Statistiken (arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Median, erstens und drittes Quartil, Minimum, Maximum). Neben der Gesamtrate der Blutungen erfolgt eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch). Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutreponacog alfa erhielten.
CSL654_3001	Die Operationalisierung erfolgte weitgehend analog zu Studie CSL654_2004. Für Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Blutungsrate durch einen fehlenden Wert ersetzt (mit Ausnahme von Patienten in der Bedarfsbehandlung, die ≥12 Blutungen aufwiesen). Neben der Gesamtrate der Blutungen steht auch eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch) sowie Lokalität (Gelenk) zur Verfügung.
CSL654_3002	Die Operationalisierung erfolgte weitgehend analog zu Studie CSL654_2004. Für Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Blutungsrate als fehlend betrachtet und durch den Mittelwert der übrigen Blutungsraten ersetzt (mit Ausnahme von Patienten, die die Behandlung wegen „lack of efficacy“ abbrachen; für diese wurde der fehlende Wert durch das Maximum der übrigen Blutungsraten ersetzt). Neben der Gesamtrate der Blutungen steht auch eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch) sowie Lokalität (Gelenk) zur Verfügung.
CSL654_3003	Die Operationalisierung erfolgte weitgehend analog zu Studie CSL654_2004. Für Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Blutungsrate durch einen fehlenden Wert ersetzt. Neben der Gesamtrate der Blutungen steht auch eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch) sowie Lokalität (Gelenk) zur Verfügung.
CSL654_5005	Die Operationalisierung erfolgte weitgehend analog zu Studie CSL654_2004. Für Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Blutungsrate durch einen fehlenden Wert ersetzt. Neben der Gesamtrate der Blutungen steht auch die spontane Blutungsrate zur Verfügung.
Studien mit Eftreponacog alfa	
B-LONG	Die annualisierte Blutungsrate wurde wie folgt definiert: <i>(Anzahl der Blutungsepisoden / Behandlungszeitraum [Tage]) × 365,25</i> Neben der Gesamtrate der Blutungen erfolgt ein Vergleich der annualisierten Blutungsraten, sowie Differenzierung nach Ätiologie (spontan, traumatisch oder mit unbekannter Ursache), sowie Lokalität (Gelenk, weiches Gewebe, innenliegend, Muskel, Haut/Mukosa). Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand der in den Studienpublikationen, den Registereinträgen und dem zugehörigen Nutzenbewertungsdossier des Herstellers verfügbaren deskriptiven Statistiken.
Kids B-LONG	Siehe B-LONG
B-YOND	Siehe B-LONG

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_5005	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Kids B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
B-YOND	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat).						
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; ITT: Intention to Treat						

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen zentralen Endpunkt im Indikationsgebiet. Die Dokumentation von Blutungen im Alltag erfolgt durch den Patienten selbst oder durch seinen Betreuer. In den Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden die Blutungen über ein elektronisches Tagebuch der Patienten erfasst. Die Angaben zur Berechnung der Blutungsraten und die Ergebnisse konnten für die Studien mit Albutrepenonacog alfa direkt aus den Studienberichten extrahiert werden, während man bei Eftrenonacog alfa auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge, Nutzenbewertungsdossiers) angewiesen war.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Studie CSL654_2004					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (7-tägige Behandlungsfrequenz)					
Spontane Blutungen	13	1,26 (1,497)	1,13	0; 2,27	0; 4,5
Traumatische Blutungen	13	3,10 (3,851)	2,26	0; 4,52	0; 12,7
Gelenkblutungen	13	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtrate	13	4,35 (4,674)	2,27	0; 8,09	0; 14,0
Bedarfsbehandlung					
Spontane Blutungen	4	21,74 (3,998)	22,22	18,74; 24,74	16,6; 25,9
Traumatische Blutungen	4	5,06 (6,388)	3,48	0; 10,12	0; 13,3
Gelenkblutungen	4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtrate	4	26,80 (2,696)	26,88	24,74; 28,86	23,56; 29,88
Studie CSL654_3001					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (Arm 1: alle Behandlungsfrequenzen)					
Spontane Blutungen	38 ^a	0,70 (1,067)	0	0; 1,17	0; 3,6
Traumatische Blutungen	38	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gelenkblutungen	38	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtrate	38 ^a	1,57 (1,629)	1,06	0; 2,63	0; 5,7
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	38 ^a	0,52 (1,116)	0	0; 0	0; 4,5
Traumatische Blutungen	38 ^a	0,73 (1,121)	0	0; 1,49	0; 4,1
Gelenkblutungen	38 ^a	0,89 (1,436)	0	0; 1,53	0; 4,7
Gesamtrate	38 ^a	1,24 (1,780)	0	0; 1,87	0; 6,0
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 10-tägig)					
Spontane Blutungen	7	0,13 (0,334)	0	0; 0	0; 0,9
Traumatische Blutungen	7	0,69 (1,232)	0	0; 1,78	0; 3,0
Gelenkblutungen	7	0,34 (0,615)	0	0; 0,88	0; 1,5
Gesamtrate	7	0,82 (1,195)	0	0; 1,78	0; 3,0
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Spontane Blutungen	21	1,07 (2,114)	0	0; 1,00	0; 7,3
Traumatische Blutungen	21	0,60 (0,778)	0	0; 1,00	0; 2,1
Gelenkblutungen	21	1,42 (2,708)	0	0; 1,04	0; 9,1
Gesamtrate	21	1,96 (2,653)	1,08	0; 2,70	0; 9,1
Bedarfsbehandlung (Arm 2)					
Spontane Blutungen	22	13,26 (8,613)	11,57	7,69; 17,03	0; 39,5
Traumatische Blutungen	22	6,33 (5,197)	5,69	2,00; 10,38	0; 18,4
Gelenkblutungen	22	15,70 (10,683)	15,30	9,77; 20,82	0; 46,1
Gesamtrate	22	20,28 (8,616)	18,65	16,70; 25,53	2,0; 46,1

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Prophylaxe (Arm 2: Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	18	0,73 (1,205)	0	0; 0,96	0; 4,2
Traumatische Blutungen	18	2,06 (4,069)	0	0; 3,02	0; 16,9
Gelenkblutungen	18	2,45 (3,705)	1,19	0; 3,85	0; 15,5
Gesamtrate	18	2,87 (4,954)	1,19	0; 4,06	0; 21,1
Studie CSL654_3002					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	27	0,57 (0,942)	0	0; 0,91	0; 3,5
Traumatische Blutungen	27	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gelenkblutungen	27	1,42 (1,822)	0,99	0,00; 2,33	0,0; 6,9
Gesamtrate	27	3,78 (3,311)	3,12	0,91; 5,91	0,0; 10,7
Alter <6 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	12	0,08 (0,287)	0	0; 0	0; 1,0
Traumatische Blutungen	12	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gelenkblutungen	12	1,20 (1,993)	0,50	0; 1,45	0; 6,9
Gesamtrate	12	4,22 (3,561)	2,64	2,00; 6,48	0; 10,7
Alter 6 bis <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	15	0,96 (1,103)	0,78	0; 1,99	0; 3,5
Traumatische Blutungen	15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gelenkblutungen	15	1,60 (1,722)	1,13	0; 2,36	0; 6,0
Gesamtrate	15	3,44 (3,178)	3,39	0,76; 5,91	0; 9,5
Studie CSL654_3003					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	20	0,58 (1,251)	0	k. A.	0; 4,4
Traumatische Blutungen	20	1,62 (1,679)	1,03	k. A.	0; 6,0
Gelenkblutungen ^b	20	1,83 (2,859)	0,56	k. A.	0; 11,4
Gesamtrate	20	3,29 (3,602)	1,98	k. A.	0; 13,6
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig/3 x pro Monat)					
Spontane Blutungen	8	1,57 (2,539)	0	k. A.	0; 7,0
Traumatische Blutungen	8	1,81 (1,991)	1,60	k. A.	0; 5,8
Gelenkblutungen ^b	8	2,45 (2,791)	2,02	k. A.	0; 7,9
Gesamtrate	8	3,95 (3,546)	3,50	k. A.	0; 9,7
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Spontane Blutungen	8	1,74 (2,017)	1,12	k. A.	0; 5,0
Traumatische Blutungen	8	2,00 (1,785)	2,45	k. A.	0; 4,5
Gelenkblutungen ^b	8	1,95 (1,671)	2,57	k. A.	0; 3,9
Gesamtrate	8	4,68 (3,050)	5,64	k. A.	0; 8,2
Alter ≥12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	21	1,30 (1,959)	0	k. A.	0; 6,5
Traumatische Blutungen	21	0,76 (1,187)	0	k. A.	0; 3,7
Gelenkblutungen ^b	21	1,79 (2,434)	0,80	k. A.	0; 7,5
Gesamtrate	21	2,50 (2,601)	1,33	k. A.	0; 7,5

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig/3 x pro Monat)					
Spontane Blutungen	15	0,67 (0,975)	0,28	k. A.	0; 2,9
Traumatische Blutungen	15	1,15 (1,312)	0,53	k. A.	0; 4,4
Gelenkblutungen ^b	15	1,48 (1,853)	0,65	k. A.	0; 4,9
Gesamtrate	15	2,06 (2,221)	0,80	k. A.	0; 5,8
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Spontane Blutungen	40	1,24 (2,256)	0,37	k. A.	0; 10,4
Traumatische Blutungen	40	0,63 (1,068)	0,25	k. A.	0; 4,5
Gelenkblutungen ^b	40	1,63 (3,170)	0,13	k. A.	0; 12,7
Gesamtrate	40	2,33 (3,358)	0,92	k. A.	0; 12,7
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 21-tägig)					
Spontane Blutungen	11	0,60 (1,408)	0	k. A.	0; 4,7
Traumatische Blutungen	11	0,33 (0,736)	0	k. A.	0; 2,5
Gelenkblutungen ^b	11	0,93 (1,561)	0	k. A.	0; 4,7
Gesamtrate	11	1,19 (1,572)	0,32	k. A.	0; 4,7
Studie-CSL654_5005					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	5	0,69 (0,808)	0,44	0; 1,11	0; 1,9
Gesamtrate	6	1,80 (1,943)	1,49	0; 2,65	0; 5,1
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig)					
Spontane Blutungen	0				
Gesamtrate	1	11,07	11,07	11,07; 11,07	11,07; 11,07
Bedarfsbehandlung					
Spontane Blutungen	0				
Gesamtrate	1	3,12	3,12	3,12; 3,12	3,12; 3,12
Alter 12 bis <18 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	0				
Gesamtrate	1	0,37	0,37	0,37; 0,37	0,4; 0,4
Alter ≥18 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	13	0,94 (2,738)	0	0; 0,52	0; 10,0
Gesamtrate	16	1,05 (2,464)	0,14	0; 0,96	0; 10,0
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig)					
Spontane Blutungen	0				
Gesamtrate	1	0,30	0,30	0,30; 0,30	0,30; 0,30
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Spontane Blutungen	0				
Gesamtrate	0				
a: Zwei der insgesamt 40 Patienten in Arm 1 der Studie CSL654_3001 wurden aufgrund einer Behandlungsdauer von insgesamt <12 Wochen nicht in die Analyse der Blutungsraten einbezogen.					
b: Gelenkblutungen wurden als spontane Blutungen, traumatische Blutungen oder Blutungen mit unbekanntem Grund dokumentiert.					
Abkürzungen: k. A.: Keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung					

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Studie CSL654_2004

In der Studie CSL654_2004 wurde bei den Patienten in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 1,1 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 2,3 verzeichnet.

In der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung betrug die annualisierte Spontanblutungsrate 22,2 und die annualisierte Gesamtblutungsrate 26,9 im Median.

Studie CSL654_3001

In Studie CSL654_3001 ergab sich während der Prophylaxe in Arm 1 mit allen drei untersuchten Regimen – Behandlung alle 7 Tage, alle 10 Tage und alle 14 Tage – jeweils eine mediane Spontanblutungsrate von 0 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtblutungsrate belief sich während der Prophylaxe in Arm 1 unter Berücksichtigung aller Behandlungsfrequenzen auf 1,1 Blutungen pro Jahr.

In Arm 2 betrug die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate der Patienten während der Bedarfsbehandlung 11,6 bzw. 18,7 im Median (13,3 bzw. 20,3 im Mittel). Somit zeigten diese Patienten eine deutliche Reduktion ihrer Blutungsrate im Vergleich zum Zwölfmonatszeitraum vor der Studie (mittlere Spontanblutungsrate 16,6; mittlere Gesamtblutungsrate 24,3; vgl. Tabelle 4-44). Dies deutet daraufhin, dass auch Patienten in der Bedarfsbehandlung von der verlängerten Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa profitieren können, welche nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet (93). Nach dem Wechsel der Patienten in Arm 2 auf eine Prophylaxe-Behandlung (alle sieben Tage) zeigten diese im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 (Gesamtblutungsrate 1,2). Im intra-individuellen Vergleich erreichten Patienten durch die Umstellung auf die Prophylaxe im Median eine 100%ige Reduktion ihrer annualisierten Spontanblutungsrate (Spanne: 82,8%-100%) (93).

Studie CSL654_3003

In der Studie CSL654_3003 ergaben sich für die Behandlungsarme alle 7 Tage und alle 21 Tage mediane spontane Blutungsraten von 0 spontanen Blutungen pro Jahr. Für die 10-tägige Behandlungsfrequenz lag die mediane spontane Blutungsrate bei 0,3 Blutungen pro Jahr und bei einer 14-tägigen Behandlung ergab sich eine mediane spontane Blutungsrate von 0,4 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtraten lagen im Median für eine Behandlung alle 7 Tage bei 1,3 Blutungen pro Jahr, alle 10 Tage 0,8 Blutungen pro Jahr, alle 14 Tage 0,9 Blutungen pro Jahr und alle 21 Tage 0,3 Blutungen pro Jahr.

Studie-CSL654_5005

In der Studie CSL654_5005 ergab sich bei den 12- bis <18-Jährigen in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 0,4. Bei

den über 18-Jährigen zeigten sich in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 0,1. Bei der Gruppe mit einer Behandlung alle 10 Tage zeigte sich eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 0,3.

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

In der Studie CSL654_3002, in der alle Kinder eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 7 Tage erhielten, ergab sich insgesamt eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0. Die annualisierte Gesamtblutungsrate betrug 3,1 im Median. Bei den Kindern im Alter <6 Jahren lag die annualisierte Spontanblutungsrate im Median bei 0 (Gesamtblutungsrate 2,6) und bei den Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren bei 0,8 (Gesamtblutungsrate 3,4).

Vor Beginn der Studie wiesen drei Patienten Zielgelenke auf (d. h. Gelenke mit mehr als drei spontanen Einblutungen innerhalb eines zusammenhängenden Sechsmonatszeitraums). Während der Studie verschwanden alle Zielgelenke (97).

Studie CSL654_3003

Die Kinder in der zur Verfügung stehenden Auswertung der Extensionsstudie CSL654_3003, die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 7 Tage bzw. alle 10 Tage erhielten, zeigten eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 im Median (Gesamtblutungsrate 2,0 bzw. 3,5). Für eine Behandlung alle 14 Tage ergab sich eine spontane Blutungsrate von 1,1 pro Jahr im Median. Die Gesamtrate der annualisierten Blutungen lag im Median bei 5,6.

Studie-CSL654_5005

In der Studie CSL654_5005 ergaben sich bei den Kindern in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,4 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 1,5. Für den Behandlungsarm alle 10 Tage (nur ein Patient) zeigte sich eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 11,1; spontane Blutungen wurden nicht berichtet.

In der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung betrug die annualisierte Gesamtblutungsrate im Median 3,1.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Studie B-LONG					
Alter: ≥12 Jahre					
Gruppe 1					
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe^a					
Spontane Blutung	61	1,65 (2,154)	1,04	0; 2,19	0; 10,8
Traumatische Blutung	61	1,22 (1,539)	0,99	0; 2,13	0; 5,2
Unbekannte Art	61	0,20 (0,603)	0	0; 0	0; 3,4
Gesamtrate	61	3,07 (2,874)	2,95	1,01; 4,35	0; 12,8
Gruppe 2					
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)^b					
Spontane Blutung	26	1,42 (1,780)	0,88	0; 2,30	0; 6,2
Traumatische Blutung	26	0,81 (2,065)	0	0; 0,78	0; 8,4
Unbekannte Art	26	0,22 (0,705)	0	0; 0	0; 3,2
Gesamtrate	26	2,45 (3,021)	1,38	0; 3,43	0; 8,9
Gruppe 3					
Bedarfsbehandlung					
Spontane Blutung	27	12,93 (11,096)	11,78	2,62; 19,78	0; 40,3
Traumatische Blutung	27	5,15 (7,214)	2,21	0; 6,81	0; 29,4
Unbekannte Art	27	0,61 (1,043)	0	0; 1,34	0; 4,2
Gesamtrate	27	18,70 (10,033)	17,69	10,77; 23,24	2,2; 41,6
Studie Kids B-LONG					
Alter <6 Jahre					
Spontane Blutung	15	0,47 (0,891)	0	0; 1,09	0; 2,9
Traumatische Blutung	15	1,25 (1,952)	0	0; 2,22	0; 5,6
Gesamtrate	15	1,72 (1,933)	1,09	0; 2,90	0; 5,6
6 bis <12 Jahre					
Spontane Blutung	15	0,79 (1,094)	0	0; 2,09	0; 3,1
Traumatische Blutung	15	2,01 (3,039)	1,06	0; 2,21	0; 9,6
Gesamtrate	15	2,80 (3,172)	2,13	0; 4,17	0; 10,0
<12 Jahre (Gesamtpopulation)					
Spontane Blutung	30	0,63 (0,994)	0	0; 1,16	0; 3,1
Traumatische Blutung	30	1,63 (2,539)	0,53	0; 2,21	0; 9,6
Gesamtrate	30	2,26 (2,639)	1,97	0; 3,13	0; 10,0
Studie B-YOND					
Patienten aus B-LONG (Alter ≥12 Jahre)					
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe					
Spontane Blutung ^c	51	k. A.	0,9	0; 3,0	k. A.
Traumatische Blutung ^c	51	k. A.	0,5	0; 1,9	k. A.
Gelenkblutungen ^c	51	k. A.	0,7	0; 3,6	k. A.
Gesamtrate ^d	51	k. A.	2,26	0,40; 5,16	k. A.
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)					
Spontane Blutung ^c	31	k. A.	0,7	0,2; 1,9	k. A.
Traumatische Blutung ^c	31	k. A.	0,5	0; 1,6	k. A.
Gelenkblutungen ^c	31	k. A.	1,6	0,4; 3,6	k. A.
Gesamtrate ^d	31	k. A.	1,85	0,76; 4,00	k. A.

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Modifizierte Prophylaxe					
Spontane Blutung ^c	16	k. A.	0,4	0; 2,0	k. A.
Traumatische Blutung ^c	16	k. A.	1,1	0,3; 2,9	k. A.
Gelenkblutungen ^c	16	k. A.	1,5	0,4; 2,9	k. A.
Gesamtrate ^d	16	k. A.	2,91	1,14; 5,36	k. A.
Bedarfsbehandlung					
Spontane Blutung ^c	15	k. A.	3,4	1,2; 17,0	k. A.
Traumatische Blutung ^c	15	k. A.	1,1	0; 5,3	k. A.
Gelenkblutungen ^c	15	k. A.	8,5	2,4; 13,1	k. A.
Gesamtrate ^d	15	k. A.	11,64	5,12; 18,54	k. A.
Patienten aus Kids B-LONG					
Alter <6 Jahre					
Prophylaxe (wöchentlich)					
Spontane Blutung ^c	13	k. A.	0	0; 1,1	k. A.
Traumatische Blutung ^c	13	k. A.	0,5	0; 2,0	k. A.
Gelenkblutungen ^c	13	k. A.	0	0; 2,2	k. A.
Gesamtrate ^d	13	k. A.	1,04	0; 2,28	k. A.
Alter 6 bis <12 Jahre					
Prophylaxe (wöchentlich)					
Spontane Blutung ^c	10	k. A.	0,1	0; 1,7	k. A.
Traumatische Blutung ^c	10	k. A.	0,5	0; 2,0	k. A.
Gelenkblutungen ^c	10	k. A.	0,8	0; 1,7	k. A.
Gesamtrate ^d	10	k. A.	1,14	0,54; 2,34	k. A.
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)					
Spontane Blutung ^c	5	k. A.	0,7	0,6; 1,1	k. A.
Traumatische Blutung ^c	5	k. A.	2,4	0,9; 2,6	k. A.
Gelenkblutungen ^c	5	k. A.	0,9	0,3; 2,4	k. A.
Gesamtrate ^d	5	k. A.	3,69	3,45; 5,21	k. A.
a: Für 2 der 63 Patienten in dieser Behandlungsgruppe lagen keine ausreichenden Wirksamkeitsdaten vor					
b: Für 3 der 29 Patienten in dieser Behandlungsgruppe lagen keine ausreichenden Wirksamkeitsdaten vor					
c: Daten aus (106)					
d: Daten aus (79)					
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; k. A.: Keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung					

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Prophylaxe

In der Studie **B-LONG** wurde die Prophylaxe-Behandlung mit Eftrenonacog alfa in zwei unterschiedlichen Regimen untersucht: Bei der wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxe ergab sich eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 1,0 (Gesamtblutungsrate 3,0); bei der Prophylaxe mit individualisiertem Intervall eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,9 (Gesamtblutungsrate 1,4). In der Folgestudie **B-YOND** wurde bei den weiterbehandelten Patienten aus **B-LONG** in der wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxe eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,9 (Gesamtblutungsrate 2,3)

und in der Prophylaxe mit individualisiertem Intervall eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,7 (Gesamtblutungsrate 1,9) berichtet.

Die Tabelle 4-55 bietet eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierten Spontanblutungsraten von Albutreponacog alfa und Eftreponacog alfa. Um die Ergebnisse verschiedener Studien und auch verschiedener Behandlungsarme zusammenzufassen, wurde auf die Mittelwerte zurückgegriffen und für jedes Produkt ein gepoolter Wert ermittelt. Hierzu wurden die einzelnen Mittelwerte entsprechend der Patientenzahlen gewichtet. Die Ergebnisse der Studien CSL654_3003 und B-YOND werden für den Vergleich nicht mitberücksichtigt, um eine Mehrfachzählung der Patienten zu vermeiden, die bereits in die Werte aus CSL654_3001 bzw. B-LONG mit eingegangen waren.

Die gepoolte annualisierte Spontanblutungsrate für Patienten, die eine Prophylaxe mit Albutreponacog alfa erhielten, liegt bei 0,8. Für Eftreponacog alfa ergibt sich eine gepoolte annualisierte Spontanblutungsrate von 1,6.

Im (historischen) Vergleich der beiden FIX-Präparate wird demnach mit Albutreponacog alfa eine deutlich niedrigere Spontanblutungsrate erreicht.

Eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte Gesamtblutungsrate von Albutreponacog alfa und Eftreponacog alfa findet sich in Tabelle 4-56. Auch hier ist in der Gegenüberstellung für Albutreponacog alfa mit 1,7 eine deutlich niedrigere gepoolte Gesamtblutungsrate zu verzeichnen als für Eftreponacog alfa mit 2,9.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass in der Prophylaxe mit Albutreponacog alfa im Vergleich zu Eftreponacog alfa seltener Blutungen auftreten.

Beachtenswert ist zudem, dass sich in der zentralen pivotalen Phase-II/III-Studie zu Albutreponacog alfa (CSL654_3001), in der eine Applikationsfrequenz von bis zu 14 Tagen möglich war, besonders niedrige Blutungsraten ergaben (sowohl in Bezug auf spontane Blutungen als auch insgesamt). In dieser Studie zeigte sich in der Gesamtpopulation eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 (Gesamtblutungsrate 1,1) im Median und von 0,7 (Gesamtblutungsrate 1,6) im Mittel; auch das sind Werte, die deutlich unterhalb derjenigen liegen, die zu Eftreponacog alfa berichtet wurden. In der Extensionsstudie CSL654_3003 wurden ausgewählte Patienten sogar in einem 21-tägigen Intervall behandelt; die in dieser Gruppe beobachteten Werte (annualisierte Spontanblutungsrate 0 [Gesamtblutungsrate 0,3] im Median und 0,6 [Gesamtblutungsrate 1,2] im Mittel) liegen im Vergleich noch niedriger. In der Konsequenz enthält die Fachinformation zu Albutreponacog alfa mittlerweile auch den Hinweis, dass bei Patienten >18 Jahre durch den behandelnden Arzt auch eine weitere Verlängerung des Behandlungsintervalls über eine 14-tägige Frequenz hinaus (auf bis zu 21 Tage) in Betracht gezogen werden kann (1).

Tabelle 4-55: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutreponacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Behandlungs- frequenz	Alter	Median	Mittel
Albutreponacog alfa	CSL654_2004	13 ^a	alle 7 Tage	≥ 12 Jahre	1,13	1,26
	CSL654_3001	38 ^a	gesamt (alle 7, 10 oder 14 Tage)	≥ 12 Jahre	0	0,70
	s. o.	38	alle 7 Tage	s. o.	0	0,52
	s. o.	7	alle 10 Tage	s. o.	0	0,13
	s. o.	21	alle 14 Tage	s. o.	0	1,07
	CSL654_5005	13	alle 7 Tage	≥ 18 Jahre	0	0,94
Albutreponacog alfa (gepoolt)^b		53				0,82
Eftrenonacog alfa	B-LONG	61	1x pro Woche	≥ 12 Jahre	1,04	1,65
	s. o.	26	individualisiert	≥ 12 Jahre	0,88	1,42
Eftrenonacog alfa (gepoolt)^c		87				1,58
<p>a: Von den 13 Patienten im Prophylaxe-Arm in der Studie CSL654_2004 wurden später 11 Patienten in die Studie CSL654_3001 in Arm 1 (Prophylaxe) eingeschlossen. In der Studie CSL654_3001 liegen in Arm 1 (Prophylaxe) von 38 Patienten Ergebnisse zu den Blutungsraten vor, von denen 27 zuvor nicht an der Studie CSL654_2004 teilgenommen haben. Somit sind für insgesamt 40 Patienten Ergebnisse verfügbar, die in der Studie CSL654_2004 und/oder in der Studie CSL654_3001 (Arm 1) eine Prophylaxe erhielten.</p> <p>b: Gewichtetes Mittel: Für die 2/42 Patienten, die ausschließlich an der Studie CSL654_2004 teilnahmen, sowie die 29/42 Patienten, die ausschließlich an Studie CSL654_3001 teilnahmen, wurde zur Berechnung der gepoolten Blutungsrate direkt die Blutungsraten der Einzelstudien herangezogen. Für die 11/42 Patienten, die zunächst an Studie CSL654_2004 teilnahmen und dann an Studie CSL654_3001, wurden die Blutungsraten aus den beiden Studien gemäß der mittleren Behandlungs- bzw. Studiendauer gewichtet (in Studie CSL654_2004 betrug die mittlere Behandlungsdauer im Prophylaxe-Arm 315 Tage, in Studie CSL654_3001 (Arm 1) betrug die mittlere Studiendauer 603 Tage).</p> <p>Berechnung: $\frac{2}{53} \times 1,26 + \frac{27}{53} \times 0,70 + \frac{11}{53} \times \frac{1,26 \times 315 + 0,70 \times 603}{315 + 603} + \frac{13}{53} \times 0,94$</p> <p>c: Gewichtetes Mittel: Die Gewichtung zwischen den Studien entsprach der Fallzahl.</p> <p>Berechnung: $[61 \times 1,65 + 26 \times 1,42] / [61 + 26]$</p> <p>Abkürzungen: s. o.: Siehe oben</p>						

Tabelle 4-56: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutreponacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel
Albutreponacog alfa	CSL654_2004	13 ^a	alle 7 Tage	≥ 12 Jahre	2,27	4,35
	CSL654_3001	38 ^a	gesamt (alle 7, 10 oder 14 Tage)	≥ 12 Jahre	1,06	1,57
	s. o.	38	alle 7 Tage	s. o.	0	1,24
	s. o.	7	alle 10 Tage	s. o.	0	0,82
	s. o.	21	alle 14 Tage	s. o.	1,08	1,96
	CSL654_5005	1	alle 7 Tage	≥ 12 bis <18 Jahre	1,00	1,00
	s. o.	16	alle 7 Tage	≥ 18 Jahre	0,14	1,05
	s. o.	1	alle 10 Tage	≥ 18 Jahre	0,30	0,30
Albutreponacog alfa (gepoolt)^b		58				1,67
Eftrenonacog alfa	B-LONG	61	1 x pro Woche	≥ 12 Jahre	2,95	3,07
	s. o.	26	individualisiert	≥ 12 Jahre	1,38	2,45
Eftrenonacog alfa (gepoolt)^c		87				2,88
<p>a: Von den 13 Patienten im Prophylaxe-Arm in der Studie CSL654_2004 wurden später 11 Patienten in die Studie CSL654_3001 in Arm 1 (Prophylaxe) eingeschlossen. In der Studie CSL654_3001 liegen in Arm 1 (Prophylaxe) von</p>						

38 Patienten Ergebnisse zu den Blutungsraten vor, von denen 27 zuvor nicht an der Studie CSL654_2004 teilgenommen haben. Somit sind für insgesamt 40 Patienten Ergebnisse verfügbar, die in der Studie CSL654_2004 und/oder in der Studie CSL654_3001 (Arm 1) eine Prophylaxe erhielten.

b: Gewichtetes Mittel: Für die 2/42 Patienten, die ausschließlich an der Studie CSL654_2004 teilnahmen, sowie die 29/42 Patienten, die ausschließlich an Studie CSL654_3001 teilnahmen, wurden zur Berechnung der gepoolten Blutungsrate direkt die Blutungsraten der Einzelstudien herangezogen. Für die 11/42 Patienten, die zunächst an Studie CSL654_2004 teilnahmen und dann an Studie CSL654_3001, wurden die Blutungsraten aus den beiden Studien gemäß der mittleren Behandlungs- bzw. Studiendauer gewichtet (in Studie CSL654_2004 betrug die mittlere Behandlungsdauer im Prophylaxe-Arm 315 Tage, in Studie CSL654_3001 (Arm 1) betrug die mittlere Studiendauer 603 Tage).

$$\text{Berechnung: } \frac{2}{58} * 4,35 + \frac{27}{58} * 1,57 + \frac{11}{58} * \frac{4,35*315+1,57*603}{315+603} + \frac{1}{58} * 1,00 + \frac{16}{58} * 1,05 + \frac{1}{58} * 0,30$$

c: Gewichtetes Mittel: Die Gewichtung zwischen den Studien entsprach der Fallzahl.

$$\text{Berechnung: } [61 \times 3,07 + 26 \times 2,45] / [61 + 26]$$

Abkürzungen: s. o.: Siehe oben

Bedarfsbehandlung

In der Studie **B-LONG** ergab sich in der Bedarfsbehandlung mit Eftrenonacog alfa eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 11,8 (Gesamtblutungsrate 17,7). In der Folgestudie **B-YOND** wurde bei den weiterbehandelten Patienten aus **B-LONG** in der Bedarfsbehandlung eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 3,4 (Gesamtblutungsrate 11,6) berichtet.

Eine vergleichende Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa ist in Tabelle 4-57 dargestellt. Um die Ergebnisse mehrerer Studien zusammenzufassen, wurde für Albutrepenonacog alfa ein gepoolter Mittelwert der Blutungsrate ermittelt. Für Eftrenonacog alfa wird nur in der Studie B-LONG ein Mittelwert zur Spontanblutungsrate bei der Bedarfsbehandlung von Patienten >12 Jahre berichtet.

Unter Albutrepenonacog alfa beträgt die gepoolte mittlere Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung 13,9 pro Jahr. Der für Eftrenonacog alfa für die mittlere Spontanblutungsrate berichtete Wert (12,9) liegt in derselben Größenordnung wie der gepoolte Wert für Albutrepenonacog alfa.

Eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte mittlere Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung findet sich in Tabelle 4-58. Der berichtete Mittelwert für die Gesamtblutungsrate von Eftrenonacog alfa (18,7) liegt ebenfalls in derselben Größenordnung wie der gepoolte Wert für Albutrepenonacog alfa (20,8).

Albutrepenonacog alfa bietet Patienten in der Bedarfsbehandlung einen langanhaltenden Schutz vor Folgeblutungen. Der historische Vergleich mit Eftrenonacog alfa zeigt keine relevanten Unterschiede.

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

Tabelle 4-57: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4 ^a	≥12 Jahre	22,22	21,74
	CSL654_3001	22 ^a	≥12 Jahre	11,57	13,26
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)^b		22			13,92
Eftrenonacog alfa	B-LONG	27	≥12 Jahre	11,78	12,93
Eftrenonacog alfa (gepoolt)		27			12,93

a: Alle vier Patienten im Bedarfsbehandlungsarm der Studie CSL654_2004 wurden später in Studie CSL654_3001 (Arm 2) eingeschlossen und erhielten dort ebenfalls eine Bedarfsbehandlung. Somit liegen insgesamt von 22 Patienten Daten vor, die in Studie CSL654_2004 und/oder Studie CSL654_3001 eine Bedarfsbehandlung erhielten.

b: Gewichtetes Mittel: Für die 18/22 Patienten, die ausschließlich an der Studie CSL654_3001 teilnahmen, wurde zur Berechnung der gepoolten Blutungsrate direkt die Blutungsrate aus der Studie CSL654_3001 herangezogen. Für die 4/22 Patienten, die zunächst an Studie CSL654_2004 teilnahmen und dann an Studie CSL654_3001, wurden die Blutungsrate aus den beiden Studien gemäß der mittleren Behandlungsdauer gewichtet (in Studie CSL654_2004 betrug die mittlere Behandlungsdauer im Bedarfsbehandlungsarm 133 Tage, in Studie CSL654_3001 (Arm 2) betrug sie während der Bedarfsbehandlungsphase 177 Tage).

Berechnung: $\frac{4}{22} \times \frac{21,74 \times 133 + 13,26 \times 177}{133 + 177} + \frac{18}{22} \times 13,26$

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

Tabelle 4-58: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4 ^a	≥ 12 Jahre	26,88	26,80
	CSL654_3001	22 ^a	≥ 12 Jahre	18,65	20,28
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)^b		22			20,79
Eftrenonacog alfa	B-LONG	27	≥ 12 Jahre	17,69	18,70
Eftrenonacog alfa (gepoolt)		27			18,70

a: Alle vier Patienten im Bedarfsbehandlungsarm der Studie CSL654_2004 wurden später in Studie CSL654_3001 (Arm 2) eingeschlossen und erhielten dort ebenfalls eine Bedarfsbehandlung. Somit liegen insgesamt von 22 Patienten Daten vor, die in Studie CSL654_2004 und/oder Studie CSL654_3001 eine Bedarfsbehandlung erhielten.

b: Gewichtetes Mittel: Für die 18/22 Patienten, die ausschließlich an der Studie CSL654_3001 teilnahmen, wurde zur Berechnung der gepoolten Blutungsrate direkt die Blutungsrate aus der Studie CSL654_3001 herangezogen. Für die 4/22 Patienten, die zunächst an Studie CSL654_2004 teilnahmen und dann an Studie CSL654_3001, wurden die Blutungsrate aus den beiden Studien gemäß der mittleren Behandlungsdauer gewichtet (in Studie CSL654_2004 betrug die mittlere Behandlungsdauer im Bedarfsbehandlungsarm 133 Tage, in Studie CSL654_3001 (Arm 2) betrug sie während der Bedarfsbehandlungsphase 177 Tage).

Berechnung: $\frac{4}{22} * \frac{26,80 * 133 + 20,78 * 177}{133 + 177} + \frac{18}{22} * 20,78$

Kinder <12 Jahre (nur Prophylaxe)

In der Studie Kids B-LONG wurde sowohl für Kinder <6 Jahre als auch für Kinder 6 bis <12 Jahre für die wöchentliche Prophylaxebehandlung mit Eftrenonacog alfa jeweils eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0 (Gesamtblutungsrate 1,1 bzw. 2,1) berichtet. Für die zusammengefasste Gesamtpopulation ergab sich so eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0 und eine Gesamtblutungsrate von 2,0. In der Folgestudie B-YOND wurde für die aus Kids B-LONG weiterbehandelten Patienten bei Kindern <6 Jahre eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0 (Gesamtblutungsrate 1,0) und bei Kindern 6 bis 12 Jahre eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,1 (Gesamtblutungsrate 1,1) (jeweils wöchentliche Prophylaxe) berichtet (79, 106). Aus der Gruppe der Kinder zwischen 6 und 12 Jahren wurden fünf Patienten mit einer individuell Intervall-optimierten Prophylaxe weiterbehandelt; in dieser Gruppe ergab sich eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,7 und eine Gesamtblutungsrate von 3,7 (79, 106).

Eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse (einschließlich Albutrepenonacog alfa) findet sich in Tabelle 4-59 (Spontanblutungsrate) bzw. Tabelle 4-60 (Gesamtblutungsrate). Da für Eftrenonacog alfa nur eine Studie zur Verfügung steht (die Ergebnisse der Studie B-YOND werden für den Vergleich nicht mitberücksichtigt, um eine Mehrfachzählung der Patienten zu vermeiden, die bereits in die Werte aus Kids B-LONG mit eingegangen waren), erfolgt keine weitere Zusammenfassung der Ergebnisse.

Sowohl mit Albutrepenonacog alfa als auch mit Eftrenonacog alfa wurden niedrige Blutungsrate erreicht; insgesamt scheinen die mittleren annualisierten Spontanblutungsrate bei beiden Präparaten in der gleichen Größenordnung zu liegen. Die mittleren annualisierten Gesamtblutungsrate scheinen in der Gegenüberstellung bei Albutrepenonacog alfa auf den ersten Blick etwas höher zu liegen als bei Eftrenonacog alfa. Bei Berücksichtigung der Anzahl an Blutungen der Patienten in den 12 Monaten vor dem Eintritt in die jeweilige Studie fällt allerdings auf, dass diese Zahl bei den Patienten der Studie CSL654_3002 im Mittel mit 7,0 höher lag als bei den Patienten der Studie B-LONG (5,5)(vgl. Tabelle 4-44 und Tabelle 4-48). Diese Zahlen lassen den Rückschluss zu, dass die in der Studie CSL654_3002 behandelten Kinder vor Studieneintritt stärker von Blutungen beeinträchtigt waren als die in der Studie B-LONG behandelten. Allgemein ist anzumerken, dass das Auftreten von Blutungsereignissen gerade bei Kindern sehr stark von der individuellen körperlichen Aktivität abhängt. Je jünger die Patienten, umso mehr ist zu erwarten, dass diese trotz ihrer Erkrankung zu „unachtsamem“ Verhalten neigen. Annualisierte Gesamtblutungsrate akkumulieren Blutungsereignisse, die dadurch entstehen und können daher eigentlich nur nach Anwendung einer sehr differenziert nach dem Alter aufgeschlüsselten Adjustierung korrekt interpretiert werden. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs sind entsprechend mit großer Vorsicht zu interpretieren.

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

Tabelle 4-59: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12 Jahre	0	0,57
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12 Jahre	0	0,65
	CSL654_5005	5	alle 7 Tage	<12 Jahre	0,44	0,69
Eftrenonacog alfa ^a	Kids B-LONG	30	wöchentlich	<12 Jahre	0	0,63

a: Die Ergebnisse der Studie B-YOND sind hier nicht enthalten, da sie die gleichen Patienten beinhaltet wie die Studie Kids B-LONG.

Tabelle 4-60: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12 Jahre	3,12	3,78
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12 Jahre	3,46	3,11
	CSL654_5005	6	alle 7 Tage	<12 Jahre	1,49	1,80
	s. o.	1	alle 10 Tage	<12 Jahre	11,07	11,07
Eftrenonacog alfa ^a	Kids B-LONG	30	wöchentlich	<12 Jahre	1,97	2,26

a: Die Ergebnisse der Studie B-YOND sind hier nicht enthalten, da sie die gleichen Patienten beinhaltet wie die Studie Kids B-LONG.
Abkürzungen: s. o.: Siehe oben

MAIC-Analyse

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen (MAIC)

	Albutrepenonacog alfa		Eftrenonacog alfa		Behandlungseffekt MWD [95%-KI]; p-Wert
	n	Mittel (SD)	n	Mittel (SD)	
Studie CSL654_3001 vs. Studie B-LONG					
Alter: ≥12 Jahre					
Jegliche Prophylaxeintervalle					
Spontane Blutung					
Vor Gewichtung	32	0,70 (1,12)	87	1,58 (2,03)	-0,88 [-1,46; -0,30] 0,0028
Nach Gewichtung	12,13	0,59 (1,05)			-1,00 [-1,72; -0,28] 0,0068
Gesamtrate					
Vor Gewichtung	32	1,40 ^a (1,48)	87	2,88 (2,88)	-1,05 [-2,32; 0,22] 0,1056
Nach Gewichtung	11,82	1,03 (1,33)			-1,42 [-2,81; -0,04] 0,0442
a: Für die Berechnung des Mittelwertes wurden nur die Patienten eingeschlossen, die einen vorhandenen Wert zur FIX-Aktivität aufweisen, da dieser Wert für die Adjustierung bei der Berechnung des MAIC verwendet wird. Dadurch unterscheiden sich die Patientenzahl und der Mittelwert geringfügig von den Angaben im CSR, die für den historischen Vergleich verwendet wurden.					
Abkürzungen: CSR: Klinischer Studienbericht; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjusted Indirect Comparison; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung					

Die Ergebnisse der MAIC-Analyse (109) unterstreichen die im historischen Vergleich gewonnenen Eindrücke zum Endpunkt Annualisierte Blutungsrate in der Prophylaxe: bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥12 Jahre ergibt sich nach Gewichtung der Daten zu Albutrepenonacog alfa im Vergleich der mittleren annualisierten Spontanblutungsraten eine MWD [95%-KI] von -1,0 ([-1,71; -0,28]; p=0,007) und im Vergleich der mittleren annualisierten Gesamtblutungsraten eine MWD [95%-KI] von -1,4 ([-2,8; -0,04]; p=0,044); jeweils zugunsten von Albutrepenonacog alfa. In beiden Fällen ist der Unterschied auch als statistisch signifikant zu bezeichnen. Durch diese Ergebnisse wird die nach dem historischen Vergleich getroffene Beobachtung, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Eftrenonacog alfa seltener Blutungen auftreten, bekräftigt.

Für die Population der Kinder <12 Jahre konnte eine entsprechende MAIC-Analyse nicht durchgeführt werden (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6). In der Gesamtschau bleiben bei den Kindern <12 Jahre nur die aus der unadjustierten Gegenüberstellung im Rahmen des historischen Vergleichs resultierenden Beobachtungen, dass die annualisierten Spontanblutungsraten für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa in der gleichen Größenordnung liegen und dass die annualisierten Gesamtblutungsraten in der Gegenüberstellung bei Albutrepenonacog alfa etwas höher zu liegen scheinen als bei Eftrenonacog alfa; wobei vor allem letztere Beobachtung aus den genannten Gründen sehr in Zweifel zu ziehen ist. Zusammenfassend lässt sich aus diesem Vergleich keine klare Aussage hinsichtlich einer Überlegenheit eines der beiden Präparate ziehen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der klinischen Evaluierung eines Blutgerinnungsfaktor-Produktes in der Prophylaxe bzw. beim gezielten Einsatz des Produkts zur Minimierung des Blutungsrisikos bei geplanten medizinischen Eingriffen ist das Auftreten von Blutungen das wichtigste Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit. Aktuelle nationale und internationale Leitlinien nennen die Verhinderung und Behandlung von Blutungen, die durch das Fehlen eines Gerinnungsfaktors verursacht werden, als primäres Therapieziel. Die Erfassung der annualisierten Blutungsrate ist somit hoch patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) und von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dies gilt umso mehr, als für den vorliegenden Vergleich auf Seiten von Albutrepenonacog alfa auch aktuelle Daten aus einer in Deutschland durchgeführten nichtinterventionellen Studie berücksichtigt werden (110, 111). Diese Daten stammen unmittelbar aus dem deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.2.3.3.2 Faktorverbrauch in der Prophylaxe – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Faktorverbrauch in der Prophylaxe – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	Der Faktorverbrauch wird anhand der Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat, der Dosis pro prophylaktischer Infusion [I.E./kg Körpergewicht] und des Gesamtverbrauchs für die Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht] operationalisiert. Dargestellt werden jeweils deskriptive Statistiken (arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Median, erstens und drittes Quartil, Minimum, Maximum). Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten.
CSL654_3001	Analog zu Studie CSL654_2004.
CSL654_3002	Analog zu Studie CSL654_2004.
CSL654_3003	Analog zu Studie CSL654_2004.
CSL654_5005	Analog zu Studie CSL654_2004.

Studie	Operationalisierung
Studien mit Eftrenonacog alfa	
B-LONG	Es wird der Median des Mittleren wöchentlichen Verbrauch, gesamt berichtet. Annualisierter Verbrauch (Verbrauch , gesamt in I.E./kg): (Gesamtdosis/Anzahl in Tagen) ×365,25
Kids B-LONG	Siehe B-LONG
B-YOND	Siehe B-LONG
a: Es werden keine relevanten Angaben zum tatsächlichen Faktorverbrauch gemacht. Ausreichende Informationen zum geplanten Regime, um den Faktorverbrauch pro Patient in der Prophylaxe bezogen auf einen bestimmten Zeitraum abzuschätzen, liegen nicht vor.	
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit	

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutreponacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_5005	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Kids B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
B-YOND	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat).						
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; ITT: Intention to Treat						

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen zentralen klinischen Endpunkt im Indikationsgebiet, der unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunde erhoben werden kann. Das führt zu der Bewertung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse geeignet ist, um die Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen. Für Studien zu Albutrepenonacog alfa konnten Ergebnisse aus den vorliegenden Studienberichten extrahiert werden, während man bei Eftrenonacog alfa auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war. Zum Teil musste der FIX-Verbrauch auf Basis der berichteten Angaben geschätzt werden.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch für die Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Studie CSL654_2004					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz, 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	13	4,41 (0,052)	4,43	4,35; 4,45	4,3; 4,5
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	593 ^a	55,05 (13,857)	50,64	48,70; 69,62	15,45; 77,84
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	13	243,15 (36,807)	238,40	208,29; 278,17	199,24; 303,16
Studie CSL654_3001					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	40	4,23 (0,128)	4,24	4,18; 4,34	3,8; 4,4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	40 ^b	47,83 (10,759)	47,50	39,44; 50,66	34,15; 74,06
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	40	202,68 (47,922)	194,69	167,41; 215,04	139,86; 321,52
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 10-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	7	2,84 (0,379)	3,02	2,67; 3,04	2,0; 3,1
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	7 ^b	70,60 (9,560)	73,63	72,05; 75,00	49,28; 77,49
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	7	201,50 (42,557)	222,48	149,03; 224,73	131,57; 238,86
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	21	2,19 (0,057)	2,19	2,17; 2,23	2,1; 2,3
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	21 ^b	71,90 (7,866)	74,15	73,50; 75,10	50,00; 79,03
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	21	157,44 (16,344)	162,28	158,64; 164,21	111,76; 179,12

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Prophylaxe (Arm 2: Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	19	4,30 (0,190)	4,34	4,30; 4,36	3,7; 4,5
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	19 ^b	45,52 (11,197)	40,32	37,59; 50,59	34,01; 74,39
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	19	191,69 (36,331)	173,25	164,09; 223,45	147,44; 263,10
Studie CSL654_3002					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	27	4,31 (0,114)	4,34	4,25; 4,38	3,9; 4,4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	1.471 ^a	46,67 (10,047)	45,96	40,00; 51,01	15,06; 77,48
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	27	205,07 (41,155)	198,77	176,69; 242,53	126,39; 301,02
Alter <6 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	12	4,32 (0,100)	4,34	4,24; 4,42	4,2; 4,4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	571 ^a	49,03 (11,142)	49,88	44,33; 54,21	15,06; 77,48
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	12	213,52 (44,385)	212,12	194,71; 244,43	126,39; 301,02
Alter 6 bis 12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	15	4,29 (0,127)	4,34	4,26; 4,34	3,9; 4,4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	900 ^a	45,18 (8,977)	43,25	39,90; 50,00	26,03; 66,87
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	15	198,31 (38,569)	185,19	175,65; 221,62	134,26; 264,84
Studie CSL654_3003					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	21	4,3 (0,14)	4,3	k. A.	4; 4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	2.612 ^a	48,5 (8,93)	49,9	k. A.	22; 86
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	21	212,4 (34,44)	212,1	k. A.	169; 302

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig/3 x pro Monat)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	8	3,0 (0,14)	3,1	k. A.	3; 3
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	257 ^a	68,8 (12,29)	74,0	k. A.	40; 82
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	8	198,6 (44,77)	225,3	k. A.	125; 231
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	8	2,1 (0,09)	2,2	k. A.	2; 2
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	400 ^a	71,1 (5,46)	73,7	k. A.	56; 82
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	8	154,5 (11,26)	156,2	k. A.	138; 168
Alter ≥12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	22	4,2 (0,27)	4,3	k. A.	3; 4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	1.847 ^a	48,5 (12,58)	49,7	k. A.	19; 90
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	22	206,4 (43,39)	210,6	k. A.	151; 308
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig/3 x pro Monat)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	17	3,0 (0,14)	3,0	k. A.	3; 3
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	1.366 ^a	70,9 (7,46)	74,3	k. A.	38; 86
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	17	212,3 (26,26)	221,2	k. A.	149; 260
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	41	2,2 (0,15)	2,2	k. A.	2; 3
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	2.036 ^a	73,6 (7,36)	74,9	k. A.	7; 106
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	41	158,0 (17,92)	162,4	k. A.	92; 182

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 21-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	11	1,5 (0,04)	1,5	k. A.	1; 1
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	346 ^a	100,6 (3,62)	99,8	k. A.	85; 111
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	11	146,9 (5,53)	148,3	k. A.	133; 154
Studie CSL654_5005					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	7	43,86 (7,244)	45,0	37,0; 48,0	34,0; 56,0
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	k. A.	190,71 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	1	45,0	45,0	45,0; 45,0	45,0; 45,0
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	k. A.	136,97 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Alter 12 bis <18 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	1	38,0	38,0	38,0; 38,0	38,0; 38,0
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	k. A.	165,23 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Alter ≥18 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	18	31,67 (7,364)	31,50	28,0; 35,0	21,0; 53,0
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	k. A.	137,71 ^c	k. A.	k. A.	k. A.

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	1	19,0	19,0	19,0; 19,0	19,0; 19,0
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	k. A.	57,83 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	1	21,0	21,0	21,0; 21,0	21,0; 21,0
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	k. A.	45,66 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Infusionen (nicht Patienten) b: Analysiert wurde die mittlere Dosis pro prophylaktische Infusion pro Patient. c: Geschätzter Verbrauch pro Monat [I.E./kg] = $365,25 / (\text{Dosierungsintervall in Tagen}) \times \text{mittlere Dosis pro Infusion [I.E./kg]} / 12$ Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; k. A.: Keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung					

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Studie CSL654_2004

Die Anzahl der prophylaktischen Infusionen in der Studie CSL654_2004 betrug im Median 4,4 pro Patient pro Monat, bei einer medianen Dosis pro Infusion von 51 I.E./kg Körpergewicht. Der monatliche Gesamtverbrauch in der Prophylaxe lag im Median bei 238,4 und im Mittel bei 243,2 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 199-303 I.E./kg Körpergewicht) pro Patient.

Studie CSL654_3001

In der Studie CSL654_3001 belief sich die mediane Anzahl der prophylaktischen Infusionen auf 4,2 bzw. 4,3 pro Monat bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz (Arm 1 bzw. Arm 2), auf 3,0 pro Monat bei 10-tägiger Behandlungsfrequenz und auf 2,2 pro Monat bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz (Arm 1). Die mittlere prophylaktische Dosis pro Infusion betrug im Median 47,8 I.E./kg bzw. 45,5 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz (Arm 1 bzw. Arm 2), 70,6 I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Behandlungsfrequenz und 71,9 I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz. Insgesamt ergab sich im Median (Mittelwert; Spanne) ein monatlicher prophylaktischer Verbrauch pro Patient von 194,7 (202,7; 139,9-321,5) bzw. 173,3 (191,7; 147,4-263,1) I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Prophylaxe (Arm 1 bzw. Arm 2), von 222,5 (201,5; 131,6-238,9) I.E./kg

Körpergewicht bei 10-tägiger Prophylaxe und 162,3 (157,4; 111,8-179,1) I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz.

Im Vergleich hierzu war der monatliche mediane Faktorverbrauch von 256,5 I.E./kg Körpergewicht in der Prophylaxe mit dem vorherigen FIX-Präparat, bei den Patienten, die vor der Studie eine Prophylaxe erhalten hatten (N=34), sichtlich höher (vgl. Tabelle 4-44).

Studie CSL654_3003

In der Studie CSL654_3003 belief sich die mediane Anzahl der prophylaktischen Infusionen auf 4,3 pro Monat bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz, auf 3,0 pro Monat bei 10-tägiger Behandlungsfrequenz, auf 2,2 pro Monat bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz und auf 1,5 bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz. Die Dosis pro prophylaktische Infusion betrug im Median 49,7 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz, 74,3 I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Behandlungsfrequenz, 74,9 I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz und 99,8 I.E./kg Körpergewicht bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz. Insgesamt ergab sich im Median (Mittelwert; Spanne) ein monatlicher prophylaktischer Verbrauch pro Patient von 210,6 (206,4; 151-308) I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Prophylaxe, von 221,2 (212,3; 149-260) I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Prophylaxe, 162,4 (158,0; 92-182) I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz und 148,3 (146,9; 133-154) I.E./kg Körpergewicht bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz.

Studie CSL654_5005

In der Studie CSL654_5005 wurde für die Patienten lediglich die Dosis pro prophylaktische Infusion berichtet, der mittlere Gesamtverbrauch für die Prophylaxe pro Monat wurde daraus berechnet. Die Dosis betrug bei 7-tägig durchgeführter Prophylaxe im Median 38,0 I.E./kg Körpergewicht in der Gruppe der 12- bis <18-Jährigen und 31,5 I.E./kg Körpergewicht bei den über 18-Jährigen. Der geschätzte Gesamtverbrauch betrug bei einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz im Mittel 165,2 I.E./kg Körpergewicht in der Gruppe der 12 bis <18-Jährigen und 137,7 I.E./kg Körpergewicht bei den über 18-Jährigen. Eine Prophylaxe mit 10- bzw. 14-tägiger Behandlungsfrequenz wurde nur bei über 18-Jährigen durchgeführt. Bei der 10-tägig durchgeführten Prophylaxe lagen die mittlere Dosis bei 19,0 I.E./kg Körpergewicht und der geschätzte Gesamtverbrauch im Mittel bei 57,8 I.E./kg Körpergewicht pro Monat. In der 14-tägig durchgeführten Prophylaxe lag die mediane Dosis pro Infusion bei 21,0 I.E./kg Körpergewicht und der geschätzte mittlere Gesamtverbrauch bei 45,7 I.E./kg Körpergewicht pro Monat.

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

In der Studie CSL654_3002 erhielten Patienten im Median 4,3 Infusionen pro Monat, bei einer medianen Dosis pro Infusion von 46,7 I.E./kg Körpergewicht. Insgesamt ergab sich für die Prophylaxe ein medianer monatlicher Verbrauch von 198,8 und ein mittlerer monatlicher Verbrauch von 205,1 (Spanne: 126,4-301,0) I.E./kg Körpergewicht pro Kind.

Im Vergleich hierzu war der mediane monatliche Faktorverbrauch in der Prophylaxe mit ca. 373,9 I.E./kg Körpergewicht (86,0 I.E./kg Körpergewicht pro Woche/ $7 \times (365,25/12)$) mit dem vorherigen FIX-Präparat, bei den Kindern, die vor der Studie eine Prophylaxe erhalten hatten (N=24), tendenziell signifikant höher (vgl. Tabelle 4-44).

Studie CSL654_3003

In der Studie CSL654_3003 belief sich die mediane Anzahl der prophylaktischen Infusionen auf 4,3 pro Monat bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz, auf 3,1 pro Monat bei 10-tägiger Behandlungsfrequenz und auf 2,2 pro Monat bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz. Die prophylaktische Dosis pro Infusion betrug im Median 49,9 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz, 74,0 I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Behandlungsfrequenz und 73,7 I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz. Insgesamt ergab sich ein medianer monatlicher prophylaktischer Verbrauch pro Patient von 212,1 und ein mittlerer Verbrauch von 212,4 (Spanne: 169-302) I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Prophylaxe, von 225,3 (Mittel 198,6; 125-231) I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Prophylaxe und von 156,2 (Mittel 154,5; 138-168) I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz.

Studie CSL654_5005

In der Studie CSL654_5005 wurde für die Patienten lediglich die Dosis pro prophylaktische Infusion berichtet, der mittlere Gesamtverbrauch für die Prophylaxe pro Monat wurde daraus berechnet. Bei den Kindern <12 Jahren betrug die Dosis im Median 45,0 I.E./kg Körpergewicht in der 7-tägigen Behandlungsfrequenz ebenso wie in der 10-tägigen Behandlungsfrequenz. Es errechnet sich ein geschätzter mittlerer monatlicher Gesamtverbrauch von 190,7 I.E./kg Körpergewicht in der 7-tägigen Behandlungsfrequenz und von 137,0 I.E./kg Körpergewicht in der 10-tägigen Behandlungsfrequenz.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

	n	Berichtet:		Andernfalls: geplant ^a / geschätzt ^{b, c}
		Mittel (SD)	Median	
Studie B-LONG				
Alter: ≥12 Jahre				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe^d				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	61	46,26 (11,304)	45,17 (38,12; 53,71) ^e	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	61	7,0 ^e		–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	61	198,28 (48,447)	193,57 (107,1; 318,3)	–
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)^f				
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	26	12,17 (2,018)	12,53 (10,38; 13,37) ^g	–
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	26	100 ^h		–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	26	260,0 (48,809)	244,66 (229,45; 295,20) ^g	–
Studie Kids B-LONG				
Altersgruppe <6 Jahre				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	15	57,13 (10,781)	59,40 (52,95; 64,78) ^g	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	15	7,27 (0,983)	6,99 (6,96; 7,16) ^g	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	15	k. A.	k. A.	248,41 ^c
Altersgruppe 6 – <12 Jahre				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	15	60,80 (15,287)	57,78 (51,67; 65,01) ^g	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	15	6,98 (0,436)	6,99 (6,92; 7,0) ^g	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	15	k. A.	k. A.	264,37 ^c

	n	Berichtet:		Andernfalls: geplant ^a / geschätzt ^{b, c}
		Mittel (SD)	Median	
Studie B-YONDⁱ				
Patienten aus B-LONG (Alter: ≥12 Jahre)				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	51	k. A.	48,5 (39,9; 61,1) ^g	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	51	k. A.	7,0 (7,0; 7,0) ^g	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	51	k. A.	k. A.	210,89 ^{c, j}
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	31	k. A.	50,8 (47,3; 70,1) ^g	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	31	k. A.	13,6 (10,0; 14,0) ^g	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	31	k. A.	k. A.	220,89 ^{c, j}
Modifizierte Prophylaxe				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	17	k. A.	68,2 (43,8; 100,1) ^g	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	17	k. A.	6,6 (4,4; 7,0) ^g	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	17	k. A.	k. A.	296,55 ^{c, j}
Patienten aus Kids B-LONG (Alter: <6 Jahre)				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	13	k. A.	64,6 (53,7; 69,0) ^g	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	13	k. A.	7,0 (7,0; 7,0) ^g	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	13	k. A.	k. A.	280,89 ^{c, j}

	n	Berichtet: Mittel (SD)	Median	Andernfalls: geplant^a / geschätzt^{b, c}
Patienten aus Kids B-LONG (Alter: 6 – <12 Jahre)				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	10	k. A.	60,0 (52,1; 62,5) ^g	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	10	k. A.	7,0 (7,0; 7,1) ^g	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	10	k. A.	k. A.	260,89 ^{e, j}
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)				
Mittlerer wöchentlicher Verbrauch, gesamt [I.E./kg Körpergewicht]	5	k. A.	67,7 (64,3; 67,9) ^g	–
Mittleres Dosierungsintervall in Tagen	5	k. A.	10,2 (10,1; 10,9) ^g	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	5	k. A.	k. A.	294,37 ^{e, j}
a: Geplantes Regime gemäß Angabe in Publikation/Registereintrag.				
b: Geschätzter Verbrauch pro Monat [I.E./kg] = (Dosis pro Infusion [I.E./kg] × Anzahl der Infusionen pro Woche/7) × (365,25/12); sofern die tatsächliche Dosis pro Infusion oder Anzahl der Infusionen pro Woche nicht berichtet sind, wurden jeweils die Angaben zu den geplanten Parametern für die Berechnung des geschätzten Verbrauchs verwendet				
c: Geschätzter Verbrauch pro Monat [I.E./kg] = (Mittlerer wöchentlicher Verbrauch [I.E./kg])/7 × (365,25/12)				
d: Für 2 der 63 Patienten in dieser Behandlungsgruppe lagen keine ausreichenden Wirksamkeitsdaten vor				
e: Für 3 der 29 Patienten in dieser Behandlungsgruppe lagen keine ausreichenden Wirksamkeitsdaten vor				
f: festes Intervall				
g: Interquartilsabstand				
h: feste Dosis				
i: Daten aus (106)				
j: berechnet unter Verwendung des Medians				
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; k. A.: Keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung				

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Für die Patienten, die in der Studie **B-LONG** eine wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxebehandlung mit Eftrenonacog alfa erhielten, wird ein medianer wöchentlicher Verbrauch von 45,2 I.E./kg Körpergewicht berichtet (87). Laut dem bei der EMA hinterlegten Studienbericht betrug der mittlere monatliche Verbrauch 198,3 I.E./kg Körpergewicht (73). Bei den Patienten in der Behandlungsgruppe mit Intervall-optimierter individualisierter Prophylaxe wurde eine Dosis von 100 I.E./kg Körpergewicht im Mittel alle 12,2 Tage verabreicht. Der monatliche Verbrauch lag im Mittel bei 260,0 I.E./kg Körpergewicht. In der Folgestudie **B-YOND** wurde für die mit Eftrenonacog alfa weiterbehandelten Patienten aus **B-LONG** in der wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxebehandlung ein medianer wöchentlicher Verbrauch von 48,5 I.E./kg Körpergewicht berichtet (106). Auf den Monat hochgerechnet entspricht das einem Verbrauch von 210,9 I.E./kg Körpergewicht. In der Intervall-optimierten

individualisierten Prophylaxe gab es einen medianen wöchentlichen Verbrauch von 50,8 I.E./kg Körpergewicht, was einem hochgerechneten monatlichen Verbrauch von 220,9 I.E./kg Körpergewicht entspricht. Die Patienten mit modifizierter Prophylaxe hatten einen medianen wöchentlichen Verbrauch von 68,2 I.E./kg Körpergewicht. Daraus errechnet sich ein monatlicher Verbrauch von 296,6 I.E./kg Körpergewicht.

Insgesamt ergibt sich für Eftrenonacog alfa aus den verfügbaren Quellen eine mittlere bzw. mediane monatliche Verbrauchsspanne zwischen 198,3 und 296,6 I.E./kg Körpergewicht. Der mittlere monatliche Faktorverbrauch in der Prophylaxe liegt in den Studien mit Albutrepenonacog alfa (zwischen 45,7 und 243,2 I.E./kg Körpergewicht, je nach Studie und Behandlungsfrequenz) somit in der Gegenüberstellung größtenteils niedriger.

Kinder <12 Jahre

Bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa in wöchentlicher Dosis-optimierter Prophylaxe wurde in der Studie **Kids B-LONG** für Kinder <6 Jahre ein medianer wöchentlicher Verbrauch von 59,4 I.E./kg Körpergewicht berichtet (87). Laut dem bei der EMA hinterlegten Studienbericht betrug der mittlere wöchentliche Verbrauch 57,1 I.E./kg Körpergewicht (77), was einem hochgerechneten monatlichen Verbrauch von 248,4 I.E./kg Körpergewicht entspricht. Für Kinder zwischen 6 und <12 Jahren ergab sich ein mittlerer wöchentlicher Verbrauch von 60,8 I.E./kg Körpergewicht; daraus errechnet sich ein monatlicher Verbrauch von 264,4 I.E./kg Körpergewicht. Für die Patienten aus **Kids B-LONG**, die in der Anschlussstudie B-YOND weiterbehandelt wurden, wurde in der wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxe für Kinder <6 Jahre ein medianer wöchentlicher Verbrauch von 64,6 I.E./kg Körpergewicht berichtet (106), was einem hochgerechneten monatlichen Verbrauch von 280,9 I.E./kg Körpergewicht entspricht. Für Kinder zwischen 6 und <12 Jahren wird ein medianer wöchentlicher Verbrauch von 60,0 I.E./kg Körpergewicht berichtet, was einem hochgerechneten monatlichen Verbrauch von 260,9 I.E./kg Körpergewicht entspricht. Kinder zwischen 6 und <12 Jahren, die in dieser Studie einer individualisierten Intervall-optimierten Prophylaxe unterzogen wurden, hatten einen medianen wöchentlichen Verbrauch von 67,7 I.E./kg Körpergewicht bei einem medianen Dosierungsintervall von 10,2 Tagen. Daraus errechnet sich ein monatlicher Verbrauch von 294,4 I.E./kg Körpergewicht.

Insgesamt ergibt sich für Eftrenonacog alfa in dieser Patientengruppe aus den verfügbaren Quellen eine mittlere monatliche Verbrauchsspanne zwischen 248,4 und 294,4 I.E./kg Körpergewicht. Der mittlere Verbrauch pro Patient an Albutrepenonacog alfa liegt in der Gegenüberstellung, je nach Studie und Behandlungsfrequenz, mit einer Spanne von 137,0 bis 212,4 I.E./kg Körpergewicht deutlich unterhalb der für Eftrenonacog alfa ermittelten Verbrauchsspanne.

MAIC-Analyse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch für die Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen (MAIC)

	Albutrepenonacog alfa		Eftrenonacog alfa		Behandlungseffekt MWD [95%-KI]; p-Wert
	n	Mittel (SD)	n	Mittel (SD)	
Studie CSL654_3001 vs. Studie B-LONG					
Alter: ≥12 Jahre					
Jegliche Prophylaxeintervalle					
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]					
Vor Gewichtung	53	154,86 (45,60)	87	216,73 (47,99) ^a	-61,87 [-77,75; -45,98] <0,0001
Nach Gewichtung	22,84	139,96 (54,07)			-76,77 [-101,13; 52,41] <0,0001
a: Gewichtetes Mittel: Die Gewichtung zwischen den Studien entsprach der Fallzahl. Berechnung: $[61 \times 198,28 + 26 \times 260] / [61 + 26]$ Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjusted Indirect Comparison; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung					

Die Resultate der MAIC-Analyse (109) unterstreichen die mittels historischem Vergleich gewonnenen Erkenntnisse bezüglich des Endpunkts Faktorverbrauch in der Prophylaxe: bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥12 Jahre ergibt sich nach Gewichtung der Daten zu Albutrepenonacog alfa im Vergleich mit Eftrenonacog alfa eine MWD [95%-KI] von -76,8 I.E./kg Körpergewicht ([-101,1; 52,4] p<0,0001) zugunsten von Albutrepenonacog alfa; der Unterschied ist als statistisch signifikant zu bezeichnen.

Für die Population der Kinder <12 Jahre konnte eine entsprechende MAIC-Analyse nicht durchgeführt werden (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Zusammenfassend erhärtet sich bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥12 Jahre der Eindruck aus dem historischen Vergleich, dass der Faktorverbrauch bei der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa niedriger ist. Bei den Kindern <12 Jahre ergibt sich in der Gegenüberstellung im historischen Vergleich ein noch eindeutigerer Vorteil für Albutrepenonacog alfa. Es ergibt sich das klare Bild, dass der Vorteil von Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa beim Faktorverbrauch in der Prophylaxe in allen Altersgruppen besteht. Dies fällt umso schwerer ins Gewicht, da zum Endpunkt Annualisierte Blutungsrate bereits gezeigt werden konnte, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa Blutungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥12 Jahre auch besser und bei den Kindern <12 Jahre mindestens genauso zuverlässig vorbeugend verhindert werden als mit Eftrenonacog alfa. Dieser Vorteil wird also zusätzlich auch noch unter geringerem Einsatz von Faktorpräparat ermöglicht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine dokumentierte Verlängerung der notwendigen Intervalle zwischen den Infusionsbehandlungen und/oder eine Verringerung der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion bei gleichbleibender Wirksamkeit der Prophylaxe sind Zielgrößen, die unmittelbar von den Patienten wahrgenommen werden können und deren Erreichen einen direkten

Patientennutzen zur Folge hat. Der Faktorverbrauch in der Prophylaxe ist somit hoch patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) und von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dies gilt umso mehr, als für den vorliegenden Vergleich auf Seiten von Albutrepenonacog alfa auch aktuelle Daten aus einer in Deutschland durchgeführten nichtinterventionellen Studie berücksichtigt werden (110, 111). Diese Daten stammen unmittelbar aus dem deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.2.3.3 Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten zu Beginn der Studie ≥ 4 Tage nach der letzten Behandlung mit einem anderen FIX-Präparat eine einzelne Infusion Albutrepenonacog alfa (Dosis: 25 I.E./kg Körpergewicht).</p> <p>Die FIX-Aktivität im Plasma wurde vor Beginn der Infusion sowie 30 min (± 5 min), 3 h (± 30 min), 24 h (± 3 h), 72 h (± 6 h), 120 h (± 6 h, Tag 5), 168 h (± 6 h, Tag 7) und 240 h (± 6 h, Tag 10), falls möglich auch 48 h (± 6 h) und 336 h (± 6 h, Tag 14), nach der Infusion gemessen. Das weitere Vorgehen war von der PK-Messung an Tag 10 abhängig: Bei einer FIX-Aktivität $> 5\%$ begann die Behandlungsphase nach einer weiteren PK-Untersuchung an Tag 14. Bei einer FIX-Aktivität $\leq 5\%$ begann die Behandlungsphase unmittelbar an Tag 10. Bei Patienten in der Bedarfstherapie wurde nach Möglichkeit an Tag 14 dennoch eine weitere PK-Messung durchgeführt.</p> <p>Sofern im Zeitraum der PK-Untersuchung eine Blutung auftrat, konnte diese bei Bedarf mit Albutrepenonacog alfa oder einem anderen FIX-Präparat behandelt werden. Abhängig davon zu welchem Zeitpunkt nach Beginn der PK-Untersuchung die Blutung auftrat, konnten Prüfarzt und Sponsor darüber entscheiden, ob die Messpunkte bis zur Blutung verwendet werden oder die PK-Untersuchung wiederholt werden sollte.</p> <p>Die FIX-Aktivität wurde im Zentrallabor mit einem einstufigen Gerinnungstest bestimmt. Für die Bestimmung der PK-Parameter wurden die exakten Zeiten der Messungen in einem <i>noncompartmental</i> Modell verwendet.</p> <p>Die aufgeführten PK-Parameter, die in der Studie berechnet wurden, werden im Folgenden anhand des Mittelwertes (des Variationskoeffizienten oder des Minimums und des Maximums) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederfindungsrate (Incremental Recovery, IR) [(I.E./ml)/(I.E./kg)]: FIX-Aktivität gemessen 30 Minuten nach Infusion pro Dosiseneinheit der Infusion (I.E./kg) - Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [I.E./dl] - Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) [h] - Fläche unter der Kurve (AUC) bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration (AUC_{0-t}), berechnet mit der linearen Trapezregel [h×I.E./dl] - AUC extrapoliert bis unendlich ($AUC_{t-\infty}$), berechnet durch Addition von C_t/λ_z [h×I.E./dl] - Clearance (CL), berechnet als Dosis/$AUC_{0-\infty}$ [kg×ml/h] (wird auf Körpergewicht normalisiert) - Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase (Volume of distribution at the terminal phase) (V_z) [dl/kg] - Halbwertszeit ($t_{1/2}$), berechnet als $\ln(2)/\lambda_z$ [h] <p>Für die Bestimmung der Parameter wurden die Messungen bis 168 h nach der Infusion für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma korrigiert (nach ~168 h ist nicht anzunehmen, dass vorherige FIX-Präparate noch Wirkung zeigen).</p> <p>Der Variationskoeffizient (CV) wurde für die Log-Normalverteilung berechnet als $100 \times \sqrt{\exp(SD_{\log}^2) - 1}$, wobei SD_{\log} die Standardabweichung der Logarithmus-transformierten Werte darstellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusätzlich zu den oben genannten PK-Parametern wird die FIX-Aktivität im Plasma [I.E./dl] anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung im zeitlichen Verlauf präsentiert, jedoch ohne Korrektur den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma.</p> <p>Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten und für die genügend entsprechende Messungen vorliegen. Studienteilnehmer, die im Zeitraum der PK-Messung ein anderes FIX-Präparat erhielten, sind ausgeschlossen.</p>
CSL654_3001	<p>Für die PK-Untersuchung wurde weitgehend analog zu Studie CSL654_2004 verfahren, wobei keine Messung 3 h nach der Infusion erfolgte, jedoch eine obligatorische Messung an Tag 14. Die Messung nach 24 h konnte durch eine Messung nach 48 h ersetzt werden.</p> <p>Es werden dieselben PK-Parameter wie in Studie CSL654_2004 berücksichtigt und weitgehend analog zu Studie CSL654_2004 berechnet. Der Variationskoeffizient (CV) wurde in Studie CSL654_3001 als SD/Mittel definiert.</p> <p>Zudem wird analog zu Studie CSL654_2004 der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma präsentiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden getrennt für Patienten präsentiert, die eine Dosis von 25 I.E./kg und von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten.</p>
CSL654_3002	<p>Alle Patienten erhielten eine Dosis von 50 I.E./kg Körpergewicht. Es werden dieselben PK-Parameter wie in Studie CSL654_2004 berücksichtigt und weitgehend analog zu Studie CSL654_2004 berechnet. Der Variationskoeffizient (CV) wurde in Studie CSL654_3002 als SD/Mittel definiert. Zudem wird analog zu Studie CSL654_2004 der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma präsentiert.</p>
CSL654_3003	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten zu Beginn der Studie ≥ 4 Tage (für vorbehandelte Patienten in Arm 3 oder ≥ 14 Tage (für vorbehandelte Patienten, die zu diesem Zeitpunkt mit rIX-FP behandelt wurden) nach der letzten Behandlung mit einem anderen FIX-Präparat eine einzelne Infusion Albutrepenonacog alfa (Dosis: 100 I.E./kg Körpergewicht).</p> <p>Die FIX-Aktivität im Plasma wurde vor Beginn der Infusion sowie 30 min (± 5 min), 72 h (± 24 h, Tag 3 ± 1, optional für vorbehandelte Patienten, für die ein Wechsel zu einem 21-tägigen Prophylaxeregime geplant wurde), 168 h (± 24 h, Tag 7 ± 1), 336 h (± 24 h, Tag 14 ± 1, optional für vorbehandelte Patienten in Arm 3) und 504 h (± 24 h, Tag 21 ± 1, optional für vorbehandelte Patienten in Arm 3), nach der Infusion gemessen.</p> <p>Die FIX-Aktivität wurde im Zentrallabor und/oder Lokallabor mit einem einstufigen Gerinnungstest bestimmt. Für die Bestimmung der PK-Parameter wurden die exakten Zeiten der Messungen in einem <i>noncompartmental</i> Modell verwendet.</p> <p>Es werden dieselben PK-Parameter wie in Studie CSL654_2004 berücksichtigt und weitgehend analog zu Studie CSL654_2004 berechnet.</p> <p>Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten und für die genügend entsprechende Messungen vorliegen. Studienteilnehmer, die im Zeitraum der PK-Messung ein anderes FIX-Präparat erhielten, sind ausgeschlossen.</p>
CSL654_5005	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>

Studie	Operationalisierung
Studien mit Eftrenonacog alfa	
B-LONG	Die PK-Analyse wurde als FIX-Aktivität in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion durchgeführt. Folgende PK-Parameter wurden berechnet: <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität im Plasma (C_{max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Clearance (CL) • Verteilungsvolumen im Steady State (VSS) • Fläche unter der Kurve (AUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • Wiederfindungsrate (IR) • Zeit bis zum Erreichen eines Wertes von 1% über dem Baseline-Wert
Kids B-LONG	Es wird nicht angegeben, ob eine Korrektur der PK-Parameter für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma erfolgte oder nicht. Folgende PK-Parameter wurden berechnet: <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität im Plasma (C_{max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Clearance (CL) • Verteilungsvolumen im Steady State (VSS) • Dosis-normierte Fläche unter der Kurve (DNAUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • Wiederfindungsrate (IR)
B-YOND	<i>Endpunkt nicht berichtet</i>
Abkürzungen: exp: Exponentialfunktion; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; rIX-FP: Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin; SD: Standardabweichung; sqrt: Quadratwurzel; Vz: Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase	

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pharmakokinetik in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Kids B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat).						
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat						

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Aufgrund der standardisierten Erfassung der Endpunkte zur Pharmakokinetik ist trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen. Ergebnisse zur Pharmakokinetik sind Bestandteil der Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue rekombinante beziehungsweise aus Humanplasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-Produkte. Für die Studien zu Albutrepenonacog alfa liegen klinische Studienberichte vor, die im Vergleich zu den Studien zu Eftrenonacog alfa, für die öffentlich zugängliche Studienergebnisse als Quelle herangezogen wurden, eine vollständige und damit unverzerrte Einschätzung aller betrachteten Endpunkte ermöglichen.

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

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Dosis / Körpergewicht	n	IR	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	CL ^a	Vz ^a	t _{1/2}	
		Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (Min; Max)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)
		[(I.E./ml)/(I.E./kg)]	[I.E./dl]	[h]	[h×I.E./dl]	[h×I.E./dl]	[kg×ml/h]	[dl/kg]	[h]	
Studie CSL654_2004										
Alter 12 bis 65 Jahre										
25 I.E./kg	13	1,45 (8,3)	36,1 (8,0)	0,526 (0,50; 0,68)	2.483 (15,9)	2.698 (20,9)	0,964 (21,1)	0,873 (41,6)	69,1 (59,9)	
Studie CSL654_3001										
Alter 12 bis 65 Jahre										
25 I.E./kg	6	1,29 (21,5)	33,6 (22,9)	1,87 (0,58; 3,08)	2.564 (31,5)	2.854 (38,1)	0,990 (38,8)	0,781 (21,8)	60,2 (34,7)	
50 I.E./kg	45	1,27 (23,9)	63,9 (23,4)	0,63 (0,45; 3,20)	5.535 (28,7)	6.147 (28,3) ^b	0,887 (30,6) ^b	1,05 (27,6) ^b	85,9 (26,9) ^b	
Studie CSL654_3002										
Alter <12 Jahre										
50 I.E./kg	27	1,01 (22,5)	50,9 (21,8)	0,58 (0,50; 3,58)	3.483 (30,2)	3.792 (33,3)	1.439 (28,2)	1.272 (23,1)	64,9 (30,9)	
Alter <6 Jahre										
50 I.E./kg	12	0,95 (21,5)	48,3 (19,0)	0,59 (0,50; 3,58)	3.130 (27,4)	3.314 (24,4)	1.587 (23,2)	1.290 (25,6)	57,3 (21,9)	
Alter 6 bis 12 Jahre										
50 I.E./kg	15	1,06 (22,6)	52,9 (23,2)	0,58 (0,50; 3,00)	3.765 (30,1)	4.174 (34,7)	1.320 (30,9)	1.257 (21,6)	70,9 (32,6)	
Studie CSL654_3003										
Alter ≥12 Jahre										
50 I.E./kg	2	1,47 (15,54)	77,10 (19,81)	0,57 (0,57)	6.449,90 (k. A.)	8.224,79 (k. A.)	0,66 (k. A.)	0,69 (k. A.)	72,80 (k. A.)	
100 I.E./kg	10 ^c	1,02 (12,58)	102,22 (12,62)	0,59 80,48; 0,90) ^d	15.153,99 (19,67) ^d	17.068,41 (19,16) ^d	0,61 (19,22) ^d	1,21 (12,42) ^{b, d}	133,04 (77,37; 210,73) ^{d, e}	
Die Bestimmung der Parameter in dieser Tabelle erfolgte mit Korrektur für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma.										
a: Normiert auf das Körpergewicht										
b: n=43										
c: Ein Patient hatte zwei komplette PK-Profile, die separat gezählt wurden. Für IR und C _{max} gilt n=17.										
d: ohne Korrektur auf den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma.										
e: Median (Minimum; Maximum)										

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

Dosis / Körpergewicht	n	IR	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-∞}	CL^a	Vz^a	t_{1/2}	
		Mittel	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel
		(CV%)	(CV%)	(Min; Max)	(CV%)	(CV%)	(CV%)	(CV%)	(CV%)	(CV%)
		[(I.E./ml)/(I.E./kg)]	[I.E./dl]	[h]	[h×I.E./dl]	[h×I.E./dl]	[kg×ml/h]	[dl/kg]	[h]	

Abkürzungen: AUC_{0-t}: Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; AUC_{0-∞}: Fläche unter der Kurve extrapoliert bis unendlich; CL: Clearance; C_{max}: Maximale Plasmakonzentration; CV: Variationskoeffizient; I.E. Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: Keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; PK: Pharmakokinetik; SD: Standardabweichung; t_{1/2}: Halbwertszeit; t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration; Vz: Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase

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

Tabelle 4-70: FIX-Aktivität (I.E./dl) im Plasma im zeitlichen Verlauf aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Dosis / Körpergewicht	Ausgangs- wert	0,5 h nach Infusion	3 h nach Infusion	24 h nach Infusion	48 h nach Infusion	72 h nach Infusion	120 h nach Infusion	168 h nach Infusion	240 h nach Infusion	336 h nach Infusion	
Studie CSL654_2004											
Alter 12 bis 65 Jahre											
25 I.E./kg	n	13	13	13	13	3	13	13	13	13	3
	Mittel	1,83	37,95	35,22	25,98	16,50	14,16	9,28	5,58	3,88	2,90
	(SD)	(1,316)	(3,906)	(4,914)	(3,892)	(3,151)	(1,974)	(1,949)	(0,993)	(1,020)	(0,458)
Studie CSL654_3001											
Alter 12 bis 65 Jahre											
25 I.E./kg	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	k. A.
	Mittel	3,43	35,73	35,38	28,27	21,12	17,33	11,95	7,08	6,02	k. A.
	(SD)	(1,496)	(7,997)	(8,676)	(5,823)	(4,826)	(4,455)	(4,940)	(3,404)	(2,903)	k. A.
50 I.E./kg	n	45	45	45	43	40	39	35	44	38	35
	Mittel	2,35	65,81	61,40	46,03	35,82	28,76	20,29	13,76	9,59	6,10
	(SD)	(2,551)	(15,452)	(13,253)	(9,655)	(7,876)	(6,788)	(5,904)	(4,725)	(4,138)	(3,288)
Studie CSL654_3002											
Alter <12 Jahre											
50 I.E./kg	n	27	27	25	22	19	26	23	26	24	15
	Mittel	2,30	52,77	49,53	34,62	24,03	19,67	12,75	9,02	5,96	2,81
	(SD)	(2,172)	(11,966)	(10,937)	(8,430)	(6,158)	(5,281)	(4,341)	(3,550)	(2,847)	(1,227)
Alter <6 Jahre											
50 I.E./kg	n	12	12	10	9	7	11	9	11	10	8
	Mittel	2,56	49,96	49,83	33,27	19,07	18,92	10,69	8,35	5,33	2,45
	(SD)	(2,150)	(11,228)	(9,538)	(9,595)	(3,136)	(5,192)	(4,242)	(3,882)	(2,661)	(0,941)
Alter bis 12 Jahre											
50 I.E./kg	n	15	15	15	13	12	15	14	15	14	7
	Mittel	2,09 (2,240)	55,03	49,33	35,55	26,93	20,22	14,07	9,51	6,41	3,23
	(SD)	k. A.	(12,435)	(12,103)	(7,789)	(5,647)	(5,457)	(4,000)	(3,335)	(2,986)	(1,450)
Studie CSL654_3003											
Alter ≥12 Jahre											
50 I.E./kg	n	2	2	k. A.	k. A.	k. A.	1	k. A.	1	k. A.	k. A.
	Mittel	15,5	77,1	k. A.	k. A.	k. A.	43,3	k. A.	16,9	k. A.	k. A.
	(SD)	(21,85)	(15,27)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

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

Dosis / Körpergewicht	Ausgangs- wert	0,5 h nach Infusion	3 h nach Infusion	24 h nach Infusion	48 h nach Infusion	72 h nach Infusion	120 h nach Infusion	168 h nach Infusion	240 h nach Infusion	336 h nach Infusion	
100 I.E./kg	n Mittel (SD)	17 8,2 (5,94)	17 110,5 (13,76)	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	12 53,7 (14,60)	k. A. k. A. k. A.	10 33,1 (3,79)	k. A. k. A. k. A.	9 14,3 (4,10)
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; k. A.: Keine Angabe; SD: Standardabweichung											

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Um bei der Beurteilung der PK den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma vor der Infusion mit Albutrepenonacog alfa zu berücksichtigen, werden im Folgenden für den Ausgangswert korrigierte PK-Parameter aus den Studien mit Albutrepenonacog alfa berichtet.

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Studie CSL654_2004

In Studie CSL654_2004 liegt von 13 Patienten eine PK-Bewertung vor, die alle eine einzelne Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa erhielten. Nach der Infusion wurde zunächst ein rascher Anstieg der FIX-Aktivität im Plasma verzeichnet. Die mittlere IR betrug 1,5 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Nach Erreichen des Maximums zeichnete sich eine exponentielle Abnahme der FIX-Aktivität mit einer mittleren Halbwertszeit von 69,1 Stunden ab. Die Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration (AUC_{0-t}) wurde im Mittel auf 2.483 Stunden \times I.E./dl geschätzt.

Abbildung 5 stellt den mittleren Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma in Studie CSL654_2004 nach einer Infusion mit Albutrepenonacog alfa grafisch dar.

Abbildung 6 stellt den mittleren Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma in Studie CSL654_2004 nach einer Infusion mit Albutrepenonacog alfa grafisch dar. Der mittlere Verlauf der FIX-Aktivität nach einer Dosis des vorherigen FIX-Präparats der Patienten (nur von Patienten, bei denen eine entsprechende PK-Untersuchung durchgeführt wurde) ist zum Vergleich ebenfalls abgebildet, wodurch die längere Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa deutlich wird.

Studie CSL654_3001

In Studie CSL654_3001 liegen von 51 Patienten die Ergebnisse einer PK-Untersuchung zu Beginn der Studie vor. Bei sechs Patienten wurde die PK nach einer Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa durchgeführt und bei 45 Patienten nach einer Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa.

Die mittlere Wiederfindungsrate betrug sowohl nach Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht als auch nach Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht jeweils um 1,3 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Nach Erreichen des Maximums zeigte sich eine exponentielle Abnahme der FIX-Aktivität mit einer mittleren Halbwertszeit von 60,2 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht erhielten, und von 85,9 Stunden in der Gruppe, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten. Die mittlere AUC_{0-t} in den beiden Gruppen wurde auf 2.564 Stunden \times I.E./dl (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 5.535 Stunden \times I.E./dl (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht) geschätzt.

Studie CSL654_3003

In Studie CSL654_3003 wurden insgesamt 12 vorbehandelte Patienten in die Analysepopulation eingeschlossen. Von diesen erhielten 10 Patienten 100 I.E./kg Körpergewicht und 2 Patienten 50 I.E./kg Körpergewicht. Von den Patienten, die 100 I.E./kg

Körpergewicht erhielten, hatten 9 Patienten genügend Messungen der FIX-Aktivität um die meisten PK-Parameter zu bestimmen. Ein Patient hatte zwei komplette PK-Profile, die separat gezählt wurden. Von 4 Patienten wurden nur zu Baseline, nach 30 Minuten und nach 72 Stunden Messungen vorgenommen. Daher konnten nur für C_{\max} und IR-Werte berechnet werden.

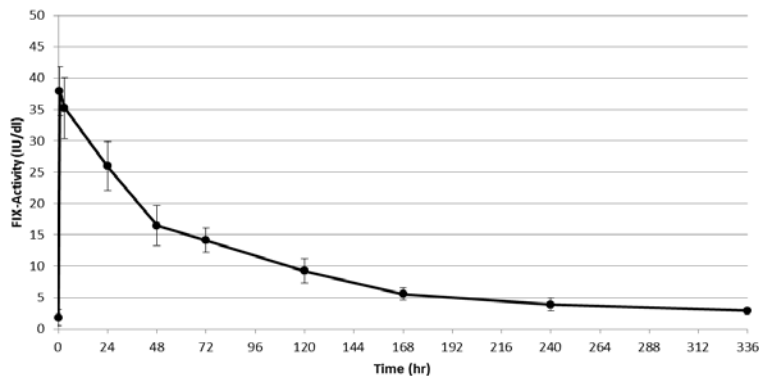
Die mittlere Wiederfindungsrate betrug 1,0 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 100 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 1,5 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht). Nach Erreichen des Maximums zeigte sich eine exponentielle Abnahme der FIX-Aktivität mit einer mittleren Halbwertszeit von 133,0 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 100 I.E./kg Körpergewicht erhielten, bzw. von 72,8 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten. Die mittlere AUC_{0-t} wurde auf 15.154 Stunden×I.E./dl (Infusion mit 100 I.E./kg Körpergewicht) bzw. ca. 6.450 Stunden×I.E./dl (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht) geschätzt.

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

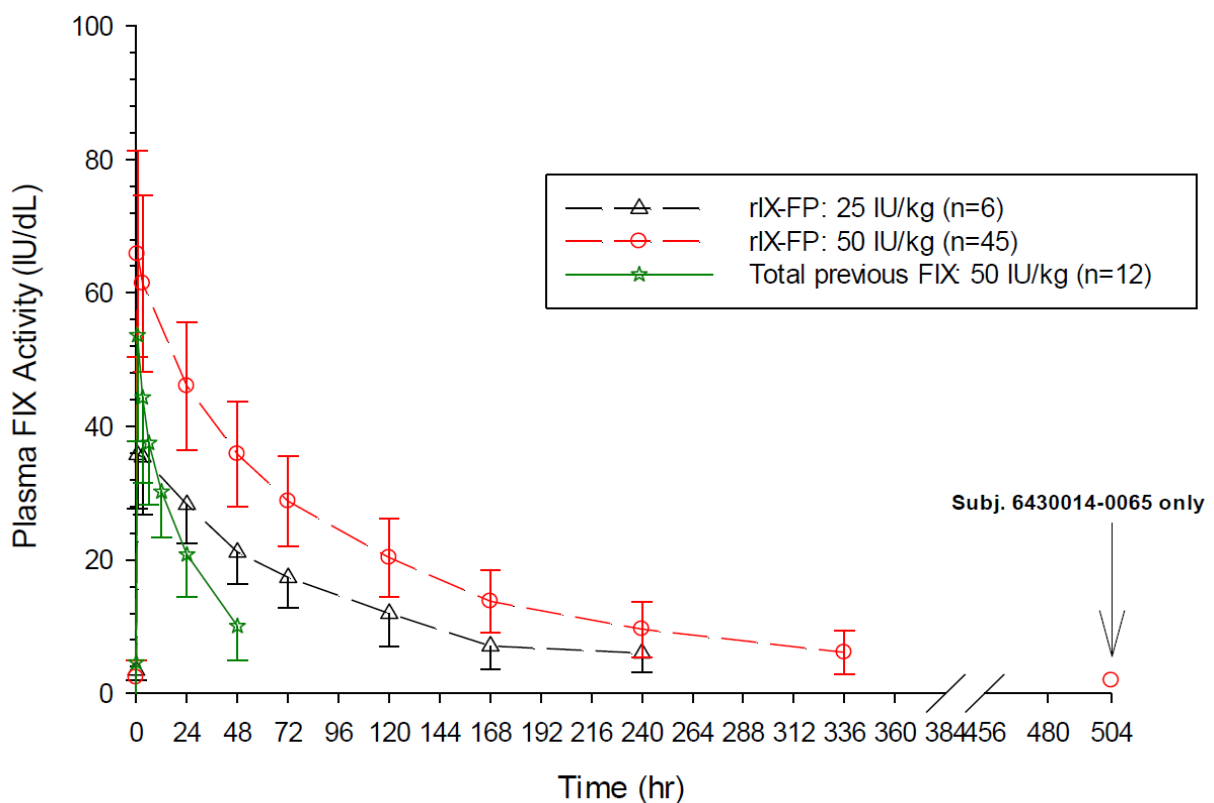
Alle 27 Kinder in der Studie CSL654_3002 erhielten zur PK-Untersuchung eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa. Die mittlere Wiederfindungsrate lag bei 1,0 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Nach Erreichen des Maximums sank der FIX-Verlauf exponentiell ab; es ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 64,9 Stunden und eine mittlere AUC_{0-t} von 3.483 Stunden×I.E./dl.

Abbildung 7 stellt den mittleren Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma in Studie CSL654_2004 nach einer Infusion mit Albutrepenonacog alfa graphisch dar. Der mittlere Verlauf der FIX-Aktivität nach einer Dosis des vorherigen FIX-Präparats der Patienten (nur von Patienten, bei denen eine entsprechende PK-Untersuchung durchgeführt wurde) ist zum Vergleich ebenfalls abgebildet, wodurch die längere Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa deutlich wird.



FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; IU=I.E.: Internationale Einheit; SD: Standardabweichung

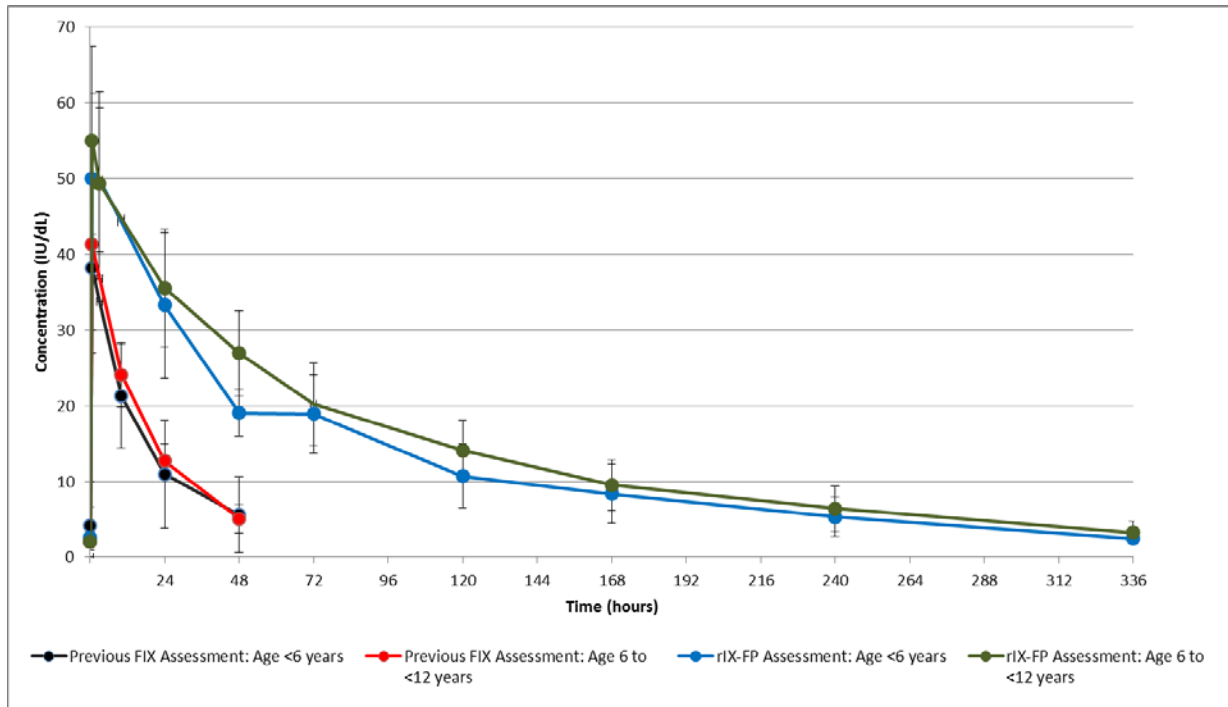
Abbildung 5: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_2004)



FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; IU=I.E.: Internationale Einheit; rIX-FP: Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (Albutrepenonacog alfa); SD: Standardabweichung
Total previous FIX: Vorhergehendes FIX-Präparat der Patienten (nur Patienten, für die eine entsprechende PK-Untersuchung durchgeführt worden war)

Abbildung 6: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach Infusion von 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa oder 50 I.E./kg Körpergewicht des vorhergehenden

FIX-Präparats im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert)
(Studie CSL654_3001)



FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; IU=I.E.: Internationale Einheit; rIX-FP: Albutrepenonacog alfa; SD: Standardabweichung

Previous FIX Assessment: Vorhergehendes FIX-Präparat der Patienten (nur Patienten, für die eine entsprechende PK-Untersuchung durchgeführt worden war)

rIX-FP Assessment: Albutrepenonacog alfa

Abbildung 7: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa oder des vorhergehenden FIX-Präparats im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_3002)

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

Dosis / Körpergewicht	n	IR	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	CL ^a	Vz ^a	t _{1/2}	
		Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (Min; Max)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)
		[(I.E./ml)/(I.E./kg)]	[I.E./dl]	[h]	[h×I.E./dl]	[h×I.E./dl]	[kg×ml/h]	[dl/kg]	[h]	
Studie B-LONG										
12-17 Jahre										
k. A	11	0,847 [0,677; 1,060] ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,39 [2,89; 3,98] ^b	k. A.	82,22 [72,30; 93,50] ^b	
≥18 Jahre										
k. A	109	0,964 [0,907; 1,025] ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,08 [2,94; 3,23] ^b	k. A.	76,36 [73,04; 79,83] ^b	
Studie Kids B-LONG										
<6 Jahre										
k. A	11	0,590 [0,515; 0,675] ^b	29,78 [26,18; 33,87] ^b	k. A.	k. A.	k. A.	4,37 [3,90; 4,89] ^b	k. A.	66,49 [55,86; 79,14] ^b	
6 bis <12 Jahre										
k. A	13	0,717 [0,612; 0,841] ^b	35,84 [30,56; 42,03] ^b	k. A.	k. A.	k. A.	3,51 [3,01; 4,09] ^b	k. A.	70,34 [60,95; 81,17] ^b	
Die Bestimmung der Parameter in dieser Tabelle erfolgte wenn möglich mit Korrektur für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma (siehe Tabelle 4-67 für genaue Informationen hierzu).										
a: Normiert auf das Körpergewicht										
b: Geometrisches Mittel [95%-KI]										
Abkürzungen: AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; AUC _{t-∞} : Fläche unter der Kurve extrapoliert bis unendlich; CL: Clearance; C _{max} : Maximale Plasmakonzentration; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E. Internationale Einheiten; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; t _{1/2} : Halbwertszeit; t _{max} : Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration; Vz: Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase										

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

In der Studie **B-LONG** zu Eftrenonacog alfa wurden die PK-Parameter der Patienten zu Beginn der Behandlung innerhalb der jeweiligen Behandlungsarme ermittelt. Die Werte werden getrennt nach Altersgruppen, aber nur über alle Behandlungsgruppen hinweg zusammengefasst berichtet. Für die Patienten zwischen 12 und 17 Jahren ergibt sich so eine Wiederfindungsrate von 0,9 I.E./dl pro I.E./kg Körpergewicht (geometrisches Mittel) bei einer Halbwertszeit von 82,2 Stunden. Für die Patienten >18 Jahre wird eine Wiederfindungsrate von 1,0 I.E./dl pro I.E./kg Körpergewicht (geometrisches Mittel) bei einer Halbwertszeit von 76,4 Stunden berichtet.

Die Tabelle 4-72 bietet eine zusammenfassende Übersicht über Wiederfindungsraten, Halbwertszeiten und AUCs in den verschiedenen Studien zu Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa.

Tabelle 4-72: Übersicht über die zentralen PK-Parameter in den Studien zu Albutrepenonacog alfa und in den Studien zu Eftrenonacog alfa (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Dosis / Körpergewicht	IR [(I.E./ml)/ (I.E./kg)] Mittel	t _{1/2} [h] Mittel	AUC _{0-t} [h×I.E./dl] Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	25 I.E./kg	1,45	69,1	2.483
	CSL654_3001	6	25 I.E./kg	1,29	60,2	2.564
	s. o.	45	50 I.E./kg	1,27	85,9 ^a	5.535 ^a
	CSL654_3003	10	100 I.E./kg	1,02	133,04	15.153,99
	s. o.	2	50 I.E./kg	1,47	72,80 ^b	6.449,90 ^b
Eftrenonacog alfa	B-LONG 12-17 Jahre	11	Dosis-optimiert	0,847 ^b	82,22 ^{b,c}	k. A.
	B-LONG ≥ 18 Jahre	109	Dosis-optimiert	0,964 ^b	76,36 ^{b,c}	k. A.

a: N=43
b: geometrisches Mittel
c: [(I.E./dl)/(I.E./kg)]
Abkürzungen: AUC_{0-t}: Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; PK: Pharmakokinetik; s. o.: Siehe oben; t_{1/2}: Halbwertszeit

Keine der berichteten Ergebnisse zur PK des zbAM Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa sind unmittelbar miteinander vergleichbar. Auf Basis dieser Resultate kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen getätigt werden.

Kinder <12 Jahre

Eftrenonacog alfa:

In der Studie **Kids B-LONG** zu Eftrenonacog alfa wurden die PK-Parameter der Patienten zu Beginn der Behandlung innerhalb der jeweiligen Behandlungsarme ermittelt. Die Werte werden getrennt nach Altersgruppen, aber nur über alle Behandlungsgruppen hinweg zusammengefasst berichtet. Für die Patienten zwischen 6 und 12 Jahren ergibt sich so eine Wiederfindungsrate

von 0,7 I.E./dl pro I.E./kg Körpergewicht (geometrisches Mittel) bei einer Halbwertszeit von 70,3 Stunden. Für die Patienten <6 Jahre wird eine Wiederfindungsrate von 0,6 I.E./dl pro I.E./kg Körpergewicht (geometrisches Mittel) bei einer Halbwertszeit von 66,5 Stunden berichtet.

Die Tabelle 4-73 bietet eine zusammenfassende Übersicht über Wiederfindungsraten, Halbwertszeiten und AUCs in den verschiedenen Studien zu Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa.

Tabelle 4-73: Übersicht über die zentralen PK-Parameter in den Studien zu Albutrepenonacog alfa vs. Eftrenonacog alfa in den Studien zu Eftrenonacog alfa (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Dosis / Körpergewicht	IR [(I.E./ml)/(I.E./kg)] Mittel	t _{1/2} [h] Mittel	AUC _{0-t} [h×I.E./dl] Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3001	13	50 I.E./kg	1,01	64,9	3.483
Eftrenonacog alfa	Kids B-LONG <6 Jahre ^a	11	Einzel-dosis	0,590	66,49	k. A.
	Kids B-LONG 6 bis <12 Jahre ^a	13	Einzel-dosis	0,717	70,34	k. A.
a: geometrisches Mittel Abkürzungen: AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: Keine Angabe; t _{1/2} : Halbwertszeit						

Auch in der Patientengruppe der Kinder <12 Jahre sind keine der berichteten Ergebnisse zur PK des zbAM Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa unmittelbar miteinander vergleichbar. Auf Basis dieser Resultate kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen getätigt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung pharmakokinetischer Zielgrößen wird von der EMA zur Unterstützung der Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Blutgerinnungsfaktor-Substitutionstherapie explizit als wichtigster Surrogat-Parameter für die klinische Wirksamkeit von Blutgerinnungsfaktorkonzentraten genannt (4). Je länger der FIX Plasmaspiegel funktionell hoch gehalten wird, desto länger ist eine wirksame Prävention bzw. Behandlung von Blutungen möglich. Durch die verlängerte Halbwertszeit der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate können längere Dosierungsintervalle ermöglicht werden. Dem Patienten werden dadurch häufigere Injektionen erspart. Die therapeutische Relevanz, gerade auch in der pädiatrischen Population, ist vor dem speziellen Hintergrund dieser Erkrankung (in der ein beträchtlicher Teil des Leidensdrucks auf die Patienten als eine direkte Folge der kurzen Halbwertszeit der bislang verfügbaren FIX-Präparate angesehen werden kann) ersichtlich. Es besteht kein Grund, an der Übertragbarkeit der im vorliegenden Dossier zu diesem Endpunkt berichteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu zweifeln.

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

4.3.2.3.4 Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die eine bis zwei oder eine Infusion zur Behandlung erforderlich waren. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten gemäß den Richtlinien der WFH (108) oder lokalen Standards berechnet und sollte ≥ 25 I.E./kg Körpergewicht betragen. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten.

Studie	Operationalisierung
CSL654_3001	Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte analog zu Studie CSL654_2004. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde gemäß den Richtlinien der WFH und wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten berechnet. Eine Erhöhung der Dosis bis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten
CSL654_3002	Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte analog zu Studie CSL654_2004. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien, sowie ggf. der Richtlinien der WFH bestimmt. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten
CSL654_3003	Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte analog zu Studie CSL654_2004. Zusätzlich wurde die Kategorie >2 Infusionen dargestellt. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung sollte 35-75 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten und seiner bisherigen FIX-Dosis bestimmt. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten
CSL654_5005	Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte analog zu Studie CSL654_2004. Zusätzlich wurde die Kategorie >2 Infusionen dargestellt. Aufgrund des nicht-interventionellen Designs der Studie wurden keine Angaben zur Dosis gemacht. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten
Studien mit Eftrenonacog alfa	
B-LONG	Die Anzahl an Injektionen und auch die mittlere Dosis pro Injektion (in I.E./kg), die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurde, wurden sowohl in Bezug auf die behandelten Blutungsepisoden als auch in Bezug auf die Probanden erfasst. Die Injektionen pro Behandlung umfassten dabei die initiale Injektion für die Behandlung einer spontanen, traumatischen oder sonstigen (unbekannte Ursache) Blutung plus alle Injektionen, die als Folgebehandlung dieser Blutungsepisode angesehen wurden.
Kids B-LONG	Siehe B-LONG
B-YOND	Siehe B-LONG
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; WFH: World Federation of Hemophilia	

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behandlung von Blutungen in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutreponacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_5005	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Kids B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
B-YOND	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat). Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; ITT: Intention to Treat						

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Der Endpunkt Behandlung von Blutungen ist ein klinischer Endpunkt, der unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunde erhoben werden kann. Das führt zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse geeignet ist, um die Ergebnisse zu Albutreponacog alfa im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen. Für Studien zu Albutreponacog alfa konnten Ergebnisse aus den vorliegenden Studienberichten extrahiert werden, während man bei Eftrenonacog alfa auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlung von Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Anzahl Patienten	Anzahl Blutungen	Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungen	Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung der Blutung (%)	
			1 Infusion	1-2 Infusionen
Studie CSL654_2004				
Alter 12 bis 65 Jahre				
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung				
17	85	85	76 (89,4)	85 (100)
Studie CSL654_3001				
Alter 12 bis 65 Jahre				
Prophylaxe (Arm 1)				
40	166	101	93 (92,1)	101 (100)
Bedarfsbehandlung (Arm 2)				
23	225	220	208 (94,5)	217 (98,6)
Prophylaxe (Arm 2)				
19	42	37	34 (91,9)	35 (94,6)
Studie CSL654_3002				
Alter <12 Jahre				
Prophylaxe				
27	126	106	94 (88,7)	103 (97,2)
Alter <6 Jahre				
Prophylaxe				
12	62	45	40 (88,9)	45 (100)
Alter 6 bis 12 Jahre				
Prophylaxe				
15	64	61	54 (88,5)	58 (95,1)
Studie CSL654_3003				
Alter <12 Jahre				
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)				
21	41	35	26 (74,3)	32 (91,4)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig)				
8	17	13	13 (100)	13 (100)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)				
8	24	23	22 (95,7)	23 (100)

Anzahl Patienten	Anzahl Blutungen	Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungen	Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung der Blutung (%)	
			1 Infusion	1-2 Infusionen
Alter ≥ 12 Jahre				
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)				
22	57	53	48 (90,6)	51 (96,2)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig)				
17	24	24	21 (87,5)	22 (91,7)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)				
41	83	79	74 (93,7)	78 (98,7)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 21-tägig)				
11	8	8	8 (100)	8 (100)
Studie CSL654_5005				
keine Altersbeschränkung				
Prophylaxe				
40	55	54	32 (59,3)	39 (72,3)
Bedarfsbehandlung				
40	5	5	4 (80,0)	5 (100)

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Studie CSL654_2004

Bei den 17 Patienten in Studie CSL654_2004 traten insgesamt 85 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Davon konnten alle Blutungen (100%) mit nur einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 89,4% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt.

Die Dosis der Infusionen zur Bedarfsbehandlung von Blutungen lag in der Studie zwischen 26,5 und 75,0 I.E./kg Körpergewicht (91).

Studie CSL654_3001

In Studie CSL654_3001 zeigten die 40 Patienten in Arm 1, die eine Prophylaxe erhielten, insgesamt 101 behandlungsbedürftige Blutungen. Es konnten 100% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 92,1% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei den 23 Patienten in Arm 2 traten während der reinen Bedarfsbehandlung 220 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Für 98,6% dieser Blutungen waren nur eine oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 94,5% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Nach ihrem Wechsel in eine prophylaktische Behandlung zeigten die betreffenden 19 Patienten in Arm 2 insgesamt 37 behandlungsbedürftige Blutungen. Davon konnten 94,6% mit einer einzigen Infusion Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 91,9% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion benötigt.

Für die Infusionen zur Bedarfsbehandlung von Blutungen war in der Studie gemäß Protokoll eine Dosis von 35 bis maximal 75 I.E./kg Körpergewicht erlaubt (93).

Untersuchung im Rahmen von chirurgischen Eingriffen

Während der Studie wurden sechs chirurgische Eingriffe bei insgesamt vier Patienten durchgeführt, die im Rahmen der chirurgischen Substudie betrachtet wurden. Alle Patienten erhielten vor dem Eingriff eine einzelne Dosis Albutrepenonacog alfa, während des Eingriffs waren keine zusätzlichen Faktorgaben notwendig. Der geschätzte Blutverlust lag innerhalb der vom Chirurgen/Prüfarzt erwarteten Spanne. Bei allen Eingriffen wurde die hämostatische Wirksamkeit zum Zeitpunkt des Wundverschlusses, 72 Stunden nach dem Eingriff und am Ende der Beobachtungsphase der chirurgischen Substudie (nach 14 Tagen), als gut oder sehr gut bewertet. Der mittlere Faktorverbrauch während der Beobachtungsphase betrug insgesamt 239,9 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 106-380 I.E./kg Körpergewicht) (93).

Studie CSL654_3003

In der Studie CSL654_3003 zeigten die 22 Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen insgesamt 53 behandlungsbedürftige Blutungen. Es konnten 96,2% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 90,6% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei einem Patienten waren mehr als zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei den 17 Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen traten 24 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Für 91,7% dieser Blutungen waren nur eine oder zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 87,5% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Bei einem Patienten waren mehr als zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei den 41 Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen traten 79 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Für 98,7% dieser Blutungen waren nur eine oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 93,7% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Bei einem Patienten waren mehr als zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei den 11 Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 21 Tagen traten 8 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Für 100% dieser Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich.

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

Unter den 27 Kindern in Studie CSL654_3002 gab es 106 behandlungsbedürftige Blutungen, die zu 97,2% mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden konnten. Für 88,7% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich.

Für die Infusionen zur Bedarfsbehandlung von Blutungen war in der Studie gemäß Protokoll eine Dosis von 35 bis maximal 75 I.E./kg Körpergewicht erlaubt (97).

Untersuchung im Rahmen von chirurgischen Eingriffen:

Zwei Kinder (im Alter von acht bzw. neun Jahren) bei denen während ihrer Teilnahme an der Studie jeweils ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, wurden im Rahmen der

chirurgischen Substudie betrachtet. Diese Patienten erhielten vor dem Eingriff eine einzelne Dosis Albutrepenonacog alfa von 40 bzw. 50 I.E./kg Körpergewicht; während des Eingriffs wurden keine weiteren Faktorgaben benötigt. Bei beiden Patienten wurde die hämostatische Wirksamkeit, sowohl zum Zeitpunkt des Wundverschlusses als auch sieben Tage nach dem Eingriff (nach 168 Stunden), als gut oder sehr gut bewertet. Es war keine Drainage der Wunden notwendig und es gab keine Hämatome. In den 72 Stunden nach dem Eingriff traten keine Nachblutungen auf (91, 97).

Studie CSL654_3003

In der Studie CSL654_3003 zeigten die 21 Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen insgesamt 35 behandlungsbedürftige Blutungen. Es konnten 91,4% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 74,3% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei zwei Patienten waren mehr als zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei den 8 Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen traten während der reinen Bedarfsbehandlung 13 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Für 100% dieser Blutungen war nur eine Infusion mit Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich. Bei den 8 Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen traten während der reinen Bedarfsbehandlung 23 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Für 100% dieser Blutungen waren nur eine oder zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 95,7% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder

Studie CSL654_5005

In der Studie CSL654_5005 zeigten sich bei den 40 Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, insgesamt 54 behandlungsbedürftige Blutungen. Davon konnten 72,3% mit einer oder zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 59,3% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei den 40 Patienten während der reinen Bedarfsbehandlung traten fünf behandlungsbedürftige Blutungen auf. Davon konnten alle Blutungen (100%) mit nur einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 80,0% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlung von Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

Anzahl Patienten	Anzahl Blutungen	Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungen	Anzahl der notwendigen Infusionen zur Stillung der Blutung (%)	
			1 Infusion	1-2 Infusionen
Studie B-LONG				
≥12 Jahre				
Gruppe 1				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
47	167	k. A.	142 (85,0)	157 (94,0)
Gruppe 2				
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)				
15	67	k. A.	57 (85,1)	65 (97,0)
Gruppe 3				
Bedarfsbehandlung				
27	402	k. A.	376 (93,5)	397 (98,8)
Studie Kids B-LONG				
<6 Jahre				
9	22	k. A.	19 (86,4)	21 (95,5)
6 bis <12 Jahre				
11	38	k. A.	26 (68,4)	34 (89,5)
Studie B-YOND^a				
Patienten aus B-LONG				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
51	k. A.	k. A.	k. A. (84,6)	k. A. (96,9)
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)				
31	k. A.	k. A.	k. A. (85,9)	k. A. (96,5)
Modifizierte Prophylaxe				
17	k. A.	k. A.	k. A. (88,0)	k. A. (97,3)
Bedarfsbehandlung				
15	k. A.	k. A.	k. A. (94,9)	k. A. (98,9)
Patienten aus Kids B-LONG (Alter <6 Jahre)				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
13	k. A.	k. A.	k. A. (93,3)	k. A. (98,7)
Modifizierte Prophylaxe				
1	1	1	0	0
Patienten aus Kids B-LONG (Alter 6-<12 Jahre)				
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
10	k. A.	k. A.	k. A. (86,7)	k. A. (96,7)
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)				
5	k. A.	k. A.	k. A. (84,8)	k. A. (97,0)
Modifizierte Prophylaxe				
1	3	k. A.	0	k. A.
a: Daten aus (106)				
Abkürzungen: k. A.: Keine Angabe				

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

In der Studie **B-LONG** konnten in der Behandlungsgruppe mit wöchentlicher Dosis-optimierter Prophylaxe von 167 aufgetretenen Blutungen 94,0% mit einer oder zwei Infusionen Eftrenonacog alfa gestillt werden und 85,0% mit nur einer Infusion. In der Behandlungsgruppe mit individualisierter Intervall-optimierter Prophylaxe gab es 67 Blutungen, von denen 97,0% mit ein oder zwei Infusionen und 85,1% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa gestillt werden konnten. In der Bedarfsbehandlungsgruppe konnten 98,8% der aufgetretenen 402 Blutungen mit ein oder zwei Infusionen und 93,5% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa gestillt werden. In einer aktuellen Publikation zur Studie **B-YOND**, in der Patienten aus **B-LONG** weiterbehandelt wurden, werden für die wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe 96,9% Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen mit ein oder zwei Infusionen und 84,6% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa berichtet. In der individualisierten Intervall-optimierten Prophylaxe konnten 96,5% der aufgetretenen Blutungen mit ein oder zwei Infusionen gestillt werden und 85,9% mit nur einer Infusion. In der modifizierten Prophylaxe konnten 97,3% der aufgetretenen Blutungen mit ein oder zwei Infusionen gestillt werden und 88,0% mit nur einer Infusion. Während der Bedarfsbehandlung wurden aufgetretene Blutungen zu 98,9% mit ein oder zwei Infusionen gestillt und 94,9% mit nur einer Infusion (106).

Die Ergebnisse von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa zeigen somit hinsichtlich der Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen keine relevanten Unterschiede.

Kinder <12 Jahre

In der Studie **Kids B-LONG** konnten in der Behandlungsgruppe der Kinder <6 Jahre von 22 aufgetretenen Blutungen 95,5% mit ein oder zwei Infusionen Eftrenonacog alfa gestillt werden und 86,4% mit nur einer Infusion. In der Behandlungsgruppe der Kinder zwischen 6 und 12 Jahren gab es 38 Blutungen, von denen 89,5% mit ein oder zwei Infusionen und 68,4% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa gestillt werden konnten. In einer aktuellen Publikation zur Studie **B-YOND**, in der Patienten aus **Kids B-LONG** weiterbehandelt wurden, werden für Kinder <6 Jahre in der wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxe 98,7% Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen mit ein oder zwei Infusionen und 93,3% mit nur einer Infusion Eftrenonacog alfa berichtet. Der eine Patient aus dieser Altersgruppe, der einer modifizierten Prophylaxe unterzogen wurde, hatte genau ein Blutungsereignis; dieses benötigte drei Infusionen mit Eftrenonacog alfa bis es gestillt werden konnte (106). Die aufgetretenen Blutungsereignisse bei den Kindern zwischen 6 und 12 Jahren, die in dieser Studie einer wöchentlichen Dosis-optimierten Prophylaxe unterzogen wurden, konnten zu 96,7% mit ein oder zwei und zu 86,7% mit nur einer Infusion mit Eftrenonacog alfa gestillt werden. Bei den Patienten dieser Altersgruppe, die einer individualisierten Intervall-optimierten Prophylaxe unterzogen wurden, konnten die aufgetretenen Blutungen zu 97,0% mit ein oder zwei und zu 84,8% mit nur einer Infusion mit Eftrenonacog alfa gestillt werden. Der eine Patient aus dieser Altersgruppe, der einer modifizierten Prophylaxe unterzogen wurde, hatte drei Blutungsereignisse, die alle mehr als eine Infusion mit Eftrenonacog alfa benötigten (106).

Die Ergebnisse von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa zeigen somit hinsichtlich der Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen auch bei den Kindern unter 12 Jahre keine relevanten Unterschiede.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patientenrelevanz einer möglichst erfolgreichen Behandlung von akut auftretenden Blutungen (Bedarfsbehandlung) ist unmittelbar ersichtlich (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Der Erfolg der Behandlung soll auch nach Empfehlung der EMA in erster Linie anhand der für die jeweilige Behandlung notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor dokumentiert werden (4); von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse zu diesem Endpunkt auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dies gilt umso mehr, als für den vorliegenden Vergleich auf Seiten von Albutrepenonacog alfa auch aktuelle Daten aus einer in Deutschland durchgeführten nichtinterventionellen Studie berücksichtigt werden (110, 111). Diese Daten stammen unmittelbar aus dem deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	Endpunkt nicht berichtet.
CSL654_3001	Endpunkt nicht berichtet.
CSL654_3002	Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der Haemo-QoL (Questionnaire for Children and Teenager) für Kinder im Alter von ≥ 4 Jahren verwendet. Für die Kinder ≤ 7 Jahre wurde die Haemo-QoL Version für jüngere Kinder benutzt, und für die Kinder ≥ 8 Jahre die Version für ältere Kinder. Der Fragebogen wurde jeweils zu Beginn der Studie und bei Beendigung der Studie (≥ 50 ED) vervollständigt, um bewerten zu können, ob sich die Lebensqualität im Laufe der Studie veränderte. Dargestellt wird im Folgenden der Transformierte Scale Score anhand deskriptiver Statistiken jeweils zu Beginn und zum Ende der Studie sowie die Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten. Der Transformierte Scale Score misst die Beeinträchtigung der Lebensqualität (http://www.haemoqol.de/). Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Kinder im Alter ≥ 4 Jahre, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten. Die Ergebnisse liegen für Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren und Kinder im Alter von 8 bis <12 Jahren getrennt vor.

Studie	Operationalisierung
CSL654_3003	Für die vorbehandelten Patienten aus Studie CSL654_3002 wurde eine Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie der sozialen und physischen Aktivität 12 Monate nach dem Start der Studie CSL654_3003 unter Verwendung des Haemo-QoL durchgeführt.
CSL654_5005	<i>Endpunkt wurde für die Interimanalyse nicht ausgewertet.</i>
Studien mit Eftrenonacog alfa	
B-LONG	Der Haem-A-QoL besteht aus 10 Domänen und wurde in der Studie B-LONG für erwachsene Probanden (>17 Jahre) in den Behandlungsgruppen 1 und 2 (Prophylaxe) eingesetzt.
Kids B-LONG	Der CHO-KLAT wurde in der Version 2.0 von 2009 verwendet, einmal in der Version für die Kinder selbst und einmal für einen Angehörigen.
B-YOND	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>
Abkürzungen: CHO-KLAT: Canadian Hemophilia Outcomes – Kids' Life Assessment Tool; ED: Expositionstage; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire	

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutreponacog alfa						
CSL654_3002	– ^a	nein	nein	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	nein	ja	ja	– ^a
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Kids B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat).						
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat						

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Die in den dargestellten Studien für die Untersuchung der Lebensqualität herangezogenen Instrumente (Haemo-QoL, bzw. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults [Haem-A-QoL] und Canadian Hemophilia Outcomes – Kids' Life Assessment Tool [CHO-KLAT]) sind standardisierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung, bzw. zur Einschätzung durch die Eltern. Sämtliche Fragebögen sind darüber hinaus krankheitsspezifische Instrumente.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	Haemo-QoL: Transformierter Scale Score (%) ^a				
	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Studie CSL654_3002					
Alter 4-7 Jahre					
Prophylaxe					
Beginn der Studie (Screening)	12	20,90 (9,465)	20,54	14,55; 24,60	7,7; 45,3
Ende der Studie	11	21,58 (11,510)	20,37	11,11; 27,78	5,6; 44,4
Individuelle Veränderung	10	3,03 (15,269)	4,72	-9,26; 11,06	-23,1; 25,0
Alter 8-12 Jahre					
Prophylaxe					
Beginn der Studie (Screening)	8	27,94 (6,391)	27,38	24,44; 29,24	19,7; 41,7
Ende der Studie	7	20,35 (3,360)	21,27	19,05; 23,11	14,0; 24,2
Individuelle Veränderung	7	-7,34 (7,124)	-5,68	-14,86; -2,61	-18,6; 1,8
Studie CSL654_3003					
Alter 4-7 Jahre					
Prophylaxe					
Monat 12	10	20,2 (14,66)	15,3	12; 24	4; 47
Alter 8-12 Jahre					
Prophylaxe					
Monat 12	8	21,8 (11,21)	19,1	16; 25	8; 46
a: Transformierter Scale Score des Haemo-QoL: Ein hoher Prozentwert deutet auf eine hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität hin (und umgekehrt).					
Abkürzungen: Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire;					
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung					

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

Bei den Kindern im Alter von 4 bis 7 Jahren nahm der transformierte Scale Score (Beeinträchtigung der Lebensqualität) zwischen Beginn und Ende der Studie im Mittel (Standardabweichung, Standard Deviation [SD]) um 3,0 (15,3) Prozentpunkte zu. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 23,1 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 25,0 Prozentpunkten. Insgesamt deutet dies auf keine nennenswerte Veränderung der Lebensqualität hin.

Bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren nahm der transformierte Scale Score (Beeinträchtigung der Lebensqualität) im Mittel (SD) um 7,3 (7,1) Prozentpunkte ab. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 18,6 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 1,8 Prozentpunkten. Die Ergebnisse deuten tendenziell auf eine Verbesserung der Lebensqualität im Studienzeitraum hin.

Studie CSL654_3003

Die Lebensqualität der in dieser Studie weiterbehandelten Patienten wurde lediglich zu einem Zeitpunkt nach zwölf Monaten dokumentiert. Aussagen über eine Veränderung der Lebensqualität im Laufe der Studie und einen möglichen Einfluss der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa darauf lassen sich daraus nicht ableiten.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

	n	Beginn der Studie Mittel (SD)	Ende der Studie Mittel (SD)	Individuelle Veränderung
Studie B-LONG				
Gruppe 1 wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe				
Haem-A-QoL: Total Score nach 52 Wochen	29	32,11	25,12 (15,04)	-6,99 (9,14)
Gruppe 2 individualisierte Prophylaxe (Intervall)				
Haem-A-QoL: Total Score nach 52 Wochen	15	27,65	23,23 (17,33)	-4,43 (4,97)
Studie Kids B-LONG				
Mindestens 5 Jahre				
CHO-KLAT: Bewertung durch das Kind	15	76,9 (10,56)	79,9 (7,57)	2,5 (7,77)
CHO-KLAT: Bewertung durch einen Angehörigen	15	81,2 (9,19)	79,9 (10,91)	-1,3 (6,98)
Abkürzungen: CHO-KLAT: Canadian Hemophilia Outcomes – Kids' Life Assessment Tool; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire; SD: Standardabweichung				

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

In der Studie B-LONG wurde die Lebensqualität der Patienten mittels des patientenberichteten Fragebogens Haem-A-QoL sowohl zum Baseline-Zeitpunkt als auch zu Woche 26 und/oder 52 erhoben. Nach 52 Wochen hatte sich der Wert in der Behandlungsgruppe mit wöchentlicher Dosis-optimierter Prophylaxe im Mittel um 7,0 Punkte verringert und in der Behandlungsgruppe mit individualisierter Intervall-optimierter Prophylaxe um 4,4 Punkte. Diese Werte spiegeln eine leichte Verbesserung des Gesundheitszustands wider.

Da die Lebensqualität der Patienten über 12 Jahre in den Studien mit Albutrepenonacog alfa nicht dokumentiert wurde, ist auch kein Vergleich mit den Befunden zu Eftrenonacog alfa möglich.

Kinder <12 Jahre

In der Studie Kids B-LONG wurde die Lebensqualität der Patienten mittels des Fragebogens CHO-KLAT, der einmal durch die Kinder selbst und einmal durch einen Angehörigen ausgefüllt wurde, sowohl zum Baseline-Zeitpunkt als auch zu Studienende erhoben. Während sich nach Einschätzung der Kinder der mittlere Wert zu Studienende um 2,5 Punkte leicht erhöht hatte, was auf eine leichte Verschlechterung der subjektiv empfundenen Lebensqualität hindeutet, hatte sich derselbe nach Einschätzung der Angehörigen um 1,3 Punkte leicht verringert, was wiederum auf eine Verbesserung schließen ließe.

Ein Vergleich der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie Kids B-LONG mit den Ergebnissen aus der Studie CSL654_3002 ist aufgrund der unterschiedlichen Messinstrumente, die zur Bestimmung der Lebensqualität verwendet wurden, nicht zweckmäßig.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität ist insbesondere bei Erkrankungen, die diese spürbar beeinträchtigen, immer von hoher Relevanz für die Betroffenen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die in den Studien zu Albutrepenonacog alfa zur Erhebung verwendeten Instrumente sind international gut etabliert und auch validiert (27). Von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events), wobei die Ereignisse jeweils wie folgt zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle UE - Therapieassoziierte UE - Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) <ul style="list-style-type: none"> o UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind o SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind o zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. - Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen - Infektionen an der Kathetereinstichstelle <p>Therapieassoziierte UE sind definiert als UE, die gemäß der Bewertung des Prüfarztes möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv in kausaler Verbindung mit der Behandlung stehen.</p> <p>Die UE in der Studie wurden gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Version 14.1 codiert. Mögliche Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen werden im Folgenden als UE mit einem MedDRA PT aus der folgenden Liste definiert:</p> <p><i>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.</i></p> <p>Infektionen an der Kathetereinstichstelle werden im Folgenden als UE mit dem MedDRA Preferred Term <i>Catheter site infection</i> oder <i>Injection site infection</i> definiert.</p> <p>Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten</p>

Studie	Operationalisierung
CSL654_3001	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE (mit Ausnahme von UE während einer chirurgischen Operationsperiode), die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events). Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgt analog zu Studie CSL654_2004.
CSL654_3002	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE (mit Ausnahme von UE während einer chirurgischen Operationsperiode), die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events). Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgt analog zu Studie CSL654_2004.
CSL654_3003	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE (mit Ausnahme von UE während einer chirurgischen Operationsperiode), die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events). Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgt analog zu Studie CSL654_2004. Zusätzlich zu den in Studie CSL654_2004 aufgeführten UE-Kategorien werden die UE von besonderem Interesse (UESI) Kontaktdermatitis, Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Gesichtsschwellung und allergische Rhinitis dargestellt.
CSL654_5005	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE (mit Ausnahme von UE während einer chirurgischen Operationsperiode), die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events). Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgt analog zu Studie CSL654_2004. Die Codierung erfolgte mittels MedDRA Version 21.1.
Studien mit Eftrenonacog alfa	
B-LONG	UE wurden nach MedDRA in der Version 15.0 kodiert. Erhebung: Aufzeichnung aller UE im eCRF, die ab der ersten Gabe von Eftrenonacog alfa bis zur Follow-up Visite/Follow-up-Call berichtet worden sind, unabhängig von Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation.
Kids B-LONG	Siehe B-LONG
B-YOND	Siehe B-LONG
Abkürzungen: eCRF: elektronischer Prüfbogen; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse	

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutreponacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_5005	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Kids B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
B-YOND	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat).						
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat						

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Generell erfolgt die Erfassung, Kodierung und Berichterstattung unerwünschter Ereignisse im Rahmen von Interventionsstudien nach etablierten Standards. Für Studien zu Albutreponacog alfa konnten Angaben zu unerwünschten Ereignissen aus den vorliegenden Studienberichten extrahiert werden, während man bei Eftrenonacog alfa auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war. Zu berücksichtigen ist, dass die Beobachtungsdauer der verschiedenen Studien variiert, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Studie CSL654_2004		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle UE	17	14 (82,4)
Therapieassoziierte UE	17	0
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	17	0
SUE	17	0
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	17	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	17	0
Studie CSL654_3001		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle UE	63	54 (85,7)
Therapieassoziierte UE	63	5 (7,9)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	63	2 (3,2)
SUE	63	2 (3,2)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	63	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	63	0
Studie CSL654_3002		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
Alle UE	27	26 (96,3)
Therapieassoziierte UE	27	0
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	27	0
SUE	27	4 (14,8)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	27	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	27	0
Studie CSL654_3003^a		
Alter ≤70 Jahre		
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)		
Alle UE	43	37 (86,0)
Therapieassoziierte UE	43	1 (2,3)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	43	0
SUE	43	9 (20,9)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	43	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	43	0
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig)		
Alle UE	25	15 (60,0)
Therapieassoziierte UE	25	0
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	25	0
SUE	25	4 (16,0)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	25	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	25	0

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)		
Alle UE	49	35 (71,4)
Therapieassoziierte UE	49	0
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	49	0
SUE	49	4 (8,2)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	49	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	49	0
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 21-tägig)		
Alle UE	11	10 (90,9)
Therapieassoziierte UE	11	0
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	11	0
SUE	11	1 (9,1)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	11	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	11	0
Studie CSL654_5005		
keine Altersbeschränkung		
Alle UE	63	14 (22,2)
Therapieassoziierte UE	63	0
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	63	0
SUE	63	5 (7,9)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	63	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	63	0
a: Extensionsstudie für verschiedene durch CSL Behring gesponserte Lead-In-Studien, einschließlich CSL654_3001 und CSL654_3002. Eine separate Analyse nach Altersgruppen ist bisher nicht verfügbar. Abkürzungen: SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Studie CSL654_2004		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	17	7 (41,2)
PT: Arthralgie	17	5 (29,4)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	17	7 (41,2)
PT: Handfraktur	17	2 (11,8)
PT: Platzwunde	17	2 (11,8)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17	4 (23,5)
PT: Infektion der oberen Atemwege	17	2 (11,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17	3 (17,6)
SOC: Erkrankung des Nervensystems	17	4 (23,5)
PT: Kopfschmerzen	17	3 (17,6)
SOC: Augenerkrankungen	17	2 (11,8)

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Studie CSL654_3001		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63	40 (63,5)
PT: Nasopharyngitis	63	16 (25,4)
PT: Influenza	63	7 (11,1)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	63	28 (44,4)
PT: Arthralgie	63	9 (14,3)
SOC: Erkrankung des Nervensystems	63	22 (34,9)
PT: Kopfschmerzen	63	15 (23,8)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	63	22 (34,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	63	21 (33,3)
SOC: Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	63	10 (15,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63	10 (15,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	63	9 (14,3)
Studie CSL654_3002		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27	18 (66,7)
PT: Nasopharyngitis	27	4 (14,8)
PT: Bronchitis	27	3 (11,1)
PT: Ohrinfektion	27	3 (11,1)
PT: Gastroenteritis	27	3 (11,1)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	27	10 (37,0)
PT: Prellung	27	5 (18,5)
PT: Kopfverletzung	27	3 (11,1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	27	10 (37,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27	9 (33,3)
PT: Pyrexie	27	9 (33,3)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	27	8 (29,6)
PT: Arthralgie	27	4 (14,8)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27	7 (25,9)
PT: Husten	27	4 (14,8)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	27	4 (14,8)
SOC: Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	27	3 (11,1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	27	3 (11,1)

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Studie CSL654_3003^a		
Alter ≤70 Jahre		
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)		
UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43	23 (53,5)
PT: Nasopharyngitis	43	8 (18,6)
PT: Gastroenteritis	43	6 (14,0)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	43	15 (34,9)
PT: Arthralgie	43	7 (16,3)
PT: Schmerz in einer Extremität	43	5 (11,6)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	43	14 (32,6)
PT: Kopfverletzung	43	5 (11,6)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	43	15 (34,9)
PT: Karies	43	5 (11,6)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	43	11 (25,6)
PT: Pyrexie	43	9 (20,9)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	43	8 (18,6)
PT: Kopfschmerzen	43	7 (16,3)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43	5 (11,6)
SOC: Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	43	5 (11,6)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	43	5 (11,6)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 10-tägig)		
UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25	7 (28,0)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	25	8 (32,0)
PT: Arthralgie	25	7 (28,0)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	25	6 (24,0)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	25	3 (12,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25	5 (20,0)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25	3 (12,0)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)		
UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49	17 (34,7)
PT: Nasopharyngitis	49	7 (14,3)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	49	18 (36,7)
PT: Arthralgie	49	9 (18,4)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	49	11 (22,4)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	49	10 (20,4)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49	5 (10,2)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	49	7 (14,3)
PT: Kopfschmerzen	49	5 (10,2)
SOC: Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	49	5 (10,2)

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 21-tägig)		
UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11	4 (36,4)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11	4 (36,4)
PT: Arthralgie	11	2 (18,2)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	11	2 (18,2)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	11	2 (18,2)
PT: Karies	11	2 (18,2)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11	3 (27,3)
PT: Allergische Rhinitis	11	2 (18,2)
SOC: Gefäßerkrankungen	11	2 (18,2)
PT: Hypertonie	11	2 (18,2)
SUE, die bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten sind		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1	1 (9,1%)
PT: Peritonsillarabszess	1	1 (9,1%)
Studie CSL654_5005		
keine Altersbeschränkung		
UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind		
keine berichtet		
a: Extensionsstudie für verschiedene durch CSL Behring gesponserte Lead-In-Studien, einschließlich CSL654_3001 und CSL654_3002. Eine separate Analyse nach Altersgruppen ist bisher nicht verfügbar.		
Abkürzungen: PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: UESI aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Studie CSL654_3003^a		
Alter ≤70 Jahre		
UESI		
UESI: Thromboembolische Episode und Hypersensitivität	83	11 (13,3)
UESI: Hypersensitivität	83	11 (13,3)
SOC: Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	83	8 (9,6)
PT: Kontaktdermatitis	83	3 (3,6)
PT: Dermatitis	83	2 (2,4)
PT: Juckreiz	83	2 (2,4)
PT Hautausschlag	83	1 (1,2)
PT: Gesichtsschwellung	83	1 (1,2)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	83	4 (4,8)
PT: Allergische Rhinitis	83	4 (4,8)
a: Extensionsstudie für verschiedene durch CSL Behring gesponserte Lead-In-Studien, einschließlich CSL654_3001 und CSL654_3002. Eine separate Analyse nach Altersgruppen ist bisher nicht verfügbar. Prädefinierte UESI wurden im Rahmen der im vorliegenden Dossier dargestellten Studien zu Albutrepenonacog alfa einzig in dieser Studie erhoben.		
Abkürzungen: PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse		

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Studie CSL654_2004

In Studie CSL654_2004 zeigten insgesamt 14 Patienten (82,4%) ein UE. Darunter waren keine therapieassoziierten UE oder UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Es wurden keine SUE berichtet. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten nicht auf. Eine nach SOC und PT aufgegliederte Darstellung der UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftraten, findet sich in Tabelle 4-85. UE, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten hier mit inbegriffen.

Studie CSL654_3001

In Studie CSL654_3001 traten bei insgesamt 54 Patienten (85,7%) UE auf. Zwei Patienten (3,2%) berichteten ein SUE (Synovitis, erworbene epileptische Aphasie), jedoch ohne Zusammenhang mit der Behandlung. Fünf Patienten (7,9%) berichteten potenziell therapieassoziierte UE (Kopfschmerzen, Schwindel, Ausschlag, Ekzeme, Blutergüsse an der Injektionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen), die alle von milder oder moderater Ausprägung waren (93). Zwei der Patienten (3,2%) brachen die Behandlung infolge eines UE ab. Es gab weder Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen noch Infektionen an der Kathetereinstichstelle. Eine nach SOC und PT aufgegliederte Darstellung der UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftraten, findet sich in Tabelle 4-85. UE, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten hier mit inbegriffen. Es traten keine SUE auf, die bei mindestens 5% der Patienten eines Studienarms innerhalb einer SOC oder eines PT klassifiziert wurden.

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

In Studie CSL654_3002 zeigten insgesamt 26 Patienten (96,3%) ein UE. Darunter waren keine therapieassoziierten UE oder UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Vier Patienten (14,8%) berichteten SUE (Arthralgie, Fraktur des Unterarms, Leistenschmerzen, Kopfverletzung, Zungenverletzung). Es traten weder Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen traten noch Infektionen an der Kathetereinstichstelle auf. Eine nach SOC und PT aufgegliederte Darstellung der UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftraten, findet sich in Tabelle 4-85. UE, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten hier mit inbegriffen. Es traten keine SUE auf, die bei mindestens 5% der Patienten eines Studienarms innerhalb einer SOC oder eines PT klassifiziert wurden.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder*Studie CSL654_3003*

In der Extensionsstudie CSL654_3003 traten im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen bei 37 Patienten (86,0%) UE auf. Es gab einen Patienten (2,3%) mit einem therapieassoziierten UE und keine Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Neun Patienten (20,9%) erlitten ein SUE. Im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen traten bei 15 Patienten (60,0%) UE auf. Es gab keine Patienten mit einem therapieassoziierten UE oder mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Vier Patienten (16,0%) zeigten ein SUE. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten nicht auf. Im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen traten bei 35 Patienten (71,4%) UE auf. Darunter waren keine therapieassoziierten UE oder UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Vier Patienten (8,2%) erlitten ein SUE. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten nicht auf. Zehn der Patienten im Behandlungsarm mit 21-tägiger Prophylaxe erlitten ein UE (90,9%); einer davon (9,1%) ein SUE. Es wurden auch in diesem Behandlungsarm weder therapieassoziierte UE, UE, die zum Behandlungsabbruch führten, Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen noch Infektionen an der Kathetereinstichstelle berichtet. Eine nach SOC und PT aufgegliederte Darstellung der UE und SUE, die bei mindestens 10% bzw. 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten, findet sich in Tabelle 4-85. UE, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten hier mit inbegriffen. In der Studie CSL654_3003 (als einziger der im vorliegenden Dossier zu Albutrepenonacog alfa dargestellten Studien) wurden zusätzlich prädefinierte UESI dokumentiert. Diese finden sich in Tabelle 4-86.

Studie CSL654_5005

Insgesamt trat in der Studie bei 14 Patienten (22,2%) ein UE auf. Für fünf davon (7,9%) wurde ein SUE berichtet. Keines der berichteten UE wurde als therapieassoziiert eingestuft; es gab auch keine UE, die zum Therapieabbruch führten. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten ebenfalls nicht auf. Es traten keine UE bzw. SUE auf, die bei mindestens 10% bzw. mindestens 5% der Patienten eines Studienarms innerhalb einer SOC oder eines PT klassifiziert wurden. Auch UE, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm innerhalb einer SOC oder eines PT auftraten, wurden nicht berichtet.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Studie B-LONG		
Alter: ≥12 Jahre		
Gruppe 1		
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe		
UE	63	45 (71,4)
UE mit Bezug zur Studienmedikation	63	5 (7,9)
SUE	63	5 (7,9)
SUE mit Bezug zur Studienmedikation	63	0
UE, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	63	1 (1,6)
Gruppe 2		
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)		
UE	29	23 (79,3)
UE mit Bezug zur Studienmedikation	29	4 (13,8)
SUE	29	4 (13,8)
SUE mit Bezug zur Studienmedikation	29	1 (3,4)
UE, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	29	0
Gruppe 3		
Bedarfsbehandlung		
UE	27	20 (74,1)
UE mit Bezug zur Studienmedikation	27	1 (3,7)
SUE	27	4 (14,8)
SUE mit Bezug zur Studienmedikation	27	0
UE, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	27	1 (3,7)
Studie Kids B-LONG		
Alter <6 Jahre		
UE	15	12 (80,0)
UE mit Bezug zur Studienmedikation	15	1 (6,7)
SUE	15	3 (20,0)
SUE mit Bezug zur Studienmedikation	15	0
UE, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	15	0
Alter 6 bis <12 Jahre		
UE	15	14 (93,3)
UE mit Bezug zur Studienmedikation	15	0
SUE	15	1 (6,7)
SUE mit Bezug zur Studienmedikation	15	0
UE, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	15	0
Studie B-YOND^a		
Patienten aus B-LONG		
UE	93	84 (90,3)
UE mit Bezug zur Studienmedikation	93	4 (4,3)
SUE	93	31 (33,3)
SUE mit Bezug zur Studienmedikation	93	1 (1,1)
UE, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	93	1 (1,1)

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Patienten aus Kids B-LONG		
UE	27	26 (96,3)
UE mit Bezug zur Studienmedikation	27	0
SUE	27	5 (18,5)
SUE mit Bezug zur Studienmedikation	27	0
UE, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	27	0
a: Daten aus (106)		
Abkürzungen: SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Studie B-LONG		
Alter: ≥ 12 Jahre		
Gruppe 1		
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe		
UE (unabhängig vom Schweregrad)		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	63	16 (25,4)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	63	11 (17,5)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63	28 (44,4)
PT: Nasopharyngitis	63	13 (20,6)
SOC: Erkrankung des Nervensystems	63	8 (12,7)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	63	15 (23,8)
Gruppe 2		
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)		
UE (unabhängig vom Schweregrad)		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29	7 (24,1)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	29	6 (20,7)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29	13 (44,8)
PT: Nasopharyngitis	29	4 (13,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29	3 (10,3)
SOC: Erkrankung des Nervensystems	29	7 (24,1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	29	6 (20,7)
Gruppe 3		
Bedarfsbehandlung		
UE (unabhängig vom Schweregrad)		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27	3 (11,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27	7 (25,9)
PT: Influenza	27	4 (14,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27	3 (11,1)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27	3 (11,1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	27	5 (18,5)
SOC: Untersuchungen	27	4 (14,8)

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
SUE		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	27	2 (7,4)
Studie Kids B-LONG		
Alter <6 Jahre		
UE (unabhängig vom Schweregrad)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15	9 (60,0)
PT: Virale Infektion	15	4 (26,7)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	15	9 (60,0)
PT: Sturz	15	4 (26,7)
PT: Kopfverletzung	15	3 (20,0)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	15	8 (53,3)
PT: Verstopfung	15	2 (13,3)
PT: Karies	15	2 (13,3)
PT: Erbrechen	15	2 (13,3)
SOC: Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	15	2 (13,3)
PT: Juckreiz	15	2 (13,3)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15	5 (33,3)
PT: Pyrexie	15	4 (26,7)
PT: Gesichtsverletzung	15	2 (13,3)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15	4 (26,7)
PT: Husten	15	2 (13,3)
PT: Krupp-Husten	15	2 (13,3)
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-
PT: Ohreninfektion	15	2 (13,3)
PT: Mittelohrentzündung	15	2 (13,3)
SUE		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15	1 (6,7)
PT: Geräteverschluss	15	1 (6,7)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15	1 (6,7)
PT: Gastroenteritis	15	1 (6,7)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	15	2 (13,3)
PT: Sturz	15	2 (13,3)
PT: Kopfverletzung	15	2 (13,3)
Alter 6 bis <12 Jahre		
UE (unabhängig vom Schweregrad)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15	10 (66,7)
PT: Nasopharyngitis	15	6 (40,0)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15	2 (13,3)
SOC: Erkrankung des Nervensystems	15	2 (13,3)
PT: Kopfschmerzen	15	2 (13,3)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	15	4 (26,7)
PT: Sturz	15	2 (13,3)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	15	3 (20,0)
PT: Norovirus	15	2 (13,3)
SOC: Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	15	2 (13,3)

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
SUE		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	15	1 (6,7)
PT: Blutung im Zwölffingerdarm	15	1 (6,7)
Studie B-YOND		
Patienten aus B-LONG		
UE (unabhängig vom Schweregrad)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93	37 (39,8)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	93	21 (22,6)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	93	26 (28,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	93	13 (14,0)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93	23 (24,7)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93	13 (14,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	93	18 (19,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	93	17 (18,3)
PT: Kopfschmerzen	93	13 (14,0)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	93	11 (11,8)
SUE		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93	8 (8,6)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	93	6 (6,5)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93	6 (6,5)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	93	6 (6,5)
Patienten aus Kids B-LONG		
UE (unabhängig vom Schweregrad)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23	9 (39,1)
PT: Nasopharyngitis	23	4 (17,4)
PT: Saisonale Allergie	23	3 (13,0)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	23	7 (30,4)
PT: Sturz	23	5 (21,7)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	23	4 (17,4)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23	5 (21,7)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	23	3 (13,0)
Abkürzungen: PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

In der Studie B-LONG erlitten 45 Patienten (71,4%) im Behandlungsarm mit wöchentlicher Dosis-optimierter Prophylaxe ein UE. Bei fünf Patienten (7,9%) wurde ein therapieassoziiertes UE festgestellt; ebenso gab es fünf Patienten mit einem SUE, von denen keines als therapieassoziiert eingestuft wurde. Ein Patient (1,6%) musste aufgrund eines UE (Infektion) die Studienmedikation abbrechen. Im Behandlungsarm mit individualisierter Intervall-optimierter Behandlung traten bei 23 Patienten (79,3%) UE auf; bei vier Patienten (13,8%) konnte ein UE in Bezug zur Studienmedikation gesetzt werden. Ebenfalls vier Patienten erlitten ein SUE; bei einem davon (3,4%) wurde ein Bezug zur Studienmedikation festgestellt.

Behandlungsabbrüche aufgrund eines UE gab es in diesem Behandlungsarm nicht. Unter den Patienten im Bedarfsbehandlungsarm erlitten 20 (74,1%) ein UE; bei einem davon (3,7%) konnte dies in Bezug zur Studienmedikation gesetzt werden. Vier Patienten (14,8%) erlitten ein SUE; von diesen wurde keines als therapieassoziiert eingestuft. Ein Patient (3,7%) musste die Behandlung aufgrund eines UE (Verkehrsunfall) abbrechen. Eine nach SOC und PT aufgegliederte Darstellung der UE und SUE, die bei mindestens 10% bzw. 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten, findet sich in Tabelle 4-88. UE, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten hier mit inbegriffen.

In der Extensionsstudie B-YOND trat bei 84 der zuvor in B-LONG behandelten Patienten (90,3%) ein UE auf; bei vier Patienten (4,3%) wurden beobachtete UE in Bezug zur Studienmedikation gesetzt (106). 31 Patienten (33,3%) erlitten ein SUE; hier wurde in einem Fall ein Bezug zur Studienmedikation gesehen. Ein Patient (1,1%) brach die Behandlung mit Eftrenonacog alfa aufgrund zweier SUE, die jedoch nicht als therapieassoziiert eingestuft wurden, ab (106). Eine nach SOC und PT aufgegliederte Darstellung der UE und SUE, die bei mindestens 10% bzw. 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten, findet sich in Tabelle 4-85. UE, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten hier mit inbegriffen. Die nach SOC und PT aufgeschlüsselten Daten stammen aus dem bei der EMA hinterlegten editierten klinischen Studienbericht (CSR) (82) und bilden daher einen früheren Studienzeitpunkt ab als die in der Studienpublikation von 2020 berichteten Daten, wodurch sich auch die unterschiedlichen Patientenzahlen erklären lassen.

Daten bezüglich des Auftretens von UESI wurden in den Studien B-LONG und B-YOND zwar erhoben, sind den zur Verfügung stehenden Quellen (Nutzebewertungsdossier, editierte CSRs und Publikationen) jedoch nicht entnehmbar.

Insgesamt lassen die vorliegenden Ergebnisse zu UE keine Schlüsse über mögliche Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa hinsichtlich des Sicherheitsprofils zu.

Kinder <12 Jahre

In der Studie Kids B-LONG erlitten 12 der Patienten <6 Jahre (80,0%) ein UE. Bei einem davon (6,7%) wurde ein therapieassoziiertes UE festgestellt; außerdem gab es drei Patienten (20,0%) mit einem SUE, von denen keines als therapieassoziiert eingestuft wurde. Kein Patient dieser Altersgruppe musste aufgrund eines UE (Infektion) die Studienmedikation abbrechen. Bei den Patienten zwischen 6 und <12 Jahren erlitten 14 (93,3%) ein UE; allerdings wurde kein UE als therapieassoziiert eingestuft. Ein Patient (6,7%) erlitt ein SUE; dieses wurde nicht in Bezug zur Studienmedikation gesetzt. Auch in dieser Altersgruppe musste kein Patient die Behandlung mit Eftrenonacog alfa aufgrund eines UE abbrechen. Eine nach SOC und PT aufgegliederte Darstellung der UE und SUE, die bei mindestens 10% bzw. 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten, findet sich in Tabelle 4-88. UE, die bei mindestens zehn Patienten UND

bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten hier mit inbegriffen.

In der Extensionsstudie B-YOND trat bei 26 der zuvor in Kids B-LONG behandelten Patienten (96,3%) ein UE auf; keins der beobachteten UE wurde in Bezug zur Studienmedikation gesetzt (106). Fünf Patienten (18,5%) erlitten ein SUE; auch hier wurde in keinem der Fälle ein Bezug zur Studienmedikation gesehen. Behandlungsabbrüche aufgrund UE wurden nicht berichtet (106). Eine nach SOC und PT aufgegliederte Darstellung der UE und SUE, die bei mindestens 10% bzw. 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten, findet sich in Tabelle 4-85. UE, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten hier mit inbegriffen. Die nach SOC und PT aufgeschlüsselten Daten stammen aus dem bei der EMA hinterlegten editierten CSR (82) und bilden daher einen früheren Studienzeitpunkt ab als die in der Studienpublikation von 2020 berichteten Daten, wodurch sich auch die unterschiedlichen Patientenzahlen erklären lassen.

Daten bezüglich des Auftretens von UESI wurden in den Studien Kids B-LONG und B-YOND zwar erhoben, sind den zur Verfügung stehenden Quellen (Nutzebewertungsdossier, editierte CSRs und Publikationen) jedoch nicht entnehmbar.

Insgesamt lassen die vorliegenden Ergebnisse keine Schlüsse über mögliche Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa hinsichtlich des Sicherheitsprofils zu.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Sicherheit eines neuen Wirkstoffes/Arzneimittels in der bestimmungsgemäßen Anwendung sicherzustellen ist oberstes Gebot bei allen zulassungsrelevanten klinischen Studien (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Darüber hinaus können unerwünschte Therapieeffekte generell auch in der klinischen Praxis jederzeit auftreten und vom behandelnden Arzt erfasst werden. Es gibt somit keinen Grund zur Annahme, dass die berichteten Ergebnisse zu UE die Situation im deutschen Versorgungskontext nicht adäquat abbilden; die Ergebnisse sind vielmehr übertragbar. Dies gilt umso mehr, als für den vorliegenden Vergleich auf Seiten von Albutrepenonacog alfa auch aktuelle Daten aus einer in Deutschland durchgeführten nichtinterventionellen Studie berücksichtigt werden (110, 111). Diese Daten stammen unmittelbar aus dem deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.2.3.3.7 Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunktes Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX und mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten (treatment-emergent events). Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein wurden in der Studie nicht routinemäßig untersucht.</p> <p>Die Untersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor mit Blutproben, die vor der ersten Gabe der Studie und zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie (in Woche 4, in Woche 12 und am Ende des Beobachtungszeitraums) entnommen wurden.</p> <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 Nijmegen-Modifikation im lokalen Labor. Im Falle eines positiven Testbefundes wurde eine weitere Probe genommen und in einem zentralen Labor untersucht.</p> <p>Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten.</p>
CSL654_3001	<p>Dargestellt werden im Folgenden 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 Studie neu auftraten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Untersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor mit Blutproben, die vor der ersten Gabe der Studie und zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie (in Woche 12, in Woche 28, in Woche 44, in Woche 60 und am Ende des Beobachtungszeitraums) entnommen wurden.</p> <p>Der Nachweis von Antikörpern und Hemmkörpern erfolgte analog zu Studie CSL654_2004.</p>
CSL654_3002	<p>Dargestellt werden im Folgenden 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 Studie neu auftraten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Untersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor mit Blutproben, die vor der ersten Gabe der Studie und zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie (in Woche 12, in Woche 36 und am Ende des Beobachtungszeitraums) entnommen wurden. Die Untersuchung auf Hemmkörper erfolgte zudem zusätzlich noch zu weiteren Zeitpunkten (in Woche 4 und in Woche 26).</p> <p>Der Nachweis von Antikörpern und Hemmkörpern erfolgte analog zu Studie CSL654_2004.</p>

Studie	Operationalisierung
CSL654_3003	<p>Dargestellt werden im Folgenden 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 Studie neu auftraten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Untersuchungen auf Hemmkörper und Antikörper erfolgen durch das Zentrallabor mit Blutproben, die vor der ersten Gabe der Studie und zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie (nach 12 Monaten, 24 Monaten, 36 Monaten und am Ende des Beobachtungszeitraums) entnommen werden. Die Untersuchung auf Hemmkörper erfolgt zudem zusätzlich noch zu weiteren Zeitpunkten (nach 6 Monaten, nach 18 Monaten und nach 30 Monaten).</p> <p>Der Nachweis von Antikörpern und Hemmkörpern erfolgte analog zu Studie CSL654_2004.</p>
CSL654_5005	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der unerwünschten Ereignisse, die aus Ausbildung von Hemmkörpern gegen FIX ermittelt wurden.</p> <p>Daten zu Hemmkörpern erfasst der behandelnde Arzt entsprechend der ärztlichen Praxis in einem elektronischen Erhebungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF).</p> <p>Der Nachweis von Antikörpern erfolgte analog zu Studie CSL654_2004.</p>
Studien mit Eftrenonacog alfa	
B-LONG	<p>Die Bildung eines Hemmkörpers war definiert als ein Wert neutralisierender Antikörper von $\geq 0,6$ BE/ml, der sich bei einem wiederholten Test nach 2 bis 4 Wochen bestätigte. Es wurde die Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays durchgeführt. Die Bildung nicht neutralisierender Antikörper (anti-drug antibodies, ADA) wurde mit einem Elektrochemo-Lumineszenz-Assay überprüft (ECLA). Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX.</p>
Kids B-LONG	Siehe B-LONG
B-YOND	Siehe B-LONG
<p>Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheit; CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay</p>	

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

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutreponacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_5005	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Kids B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
B-YOND	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat).						
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat						

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Endpunkt, der unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunde erhoben werden kann. Das führt zu der Bewertung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse geeignet ist, um die Ergebnisse zu Albutreponacog alfa im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen. Für Studien zu Albutreponacog alfa konnten Ergebnisse aus den vorliegenden Studienberichten extrahiert werden, während man bei Eftrenonacog alfa auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war. Zu berücksichtigen ist, dass die Beobachtungsdauer der verschiedenen Studien variiert, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Anzahl der betroffenen Patienten
Studie CSL654_2004		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	17	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	17	0
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	k. A. ^a	k. A. ^a
Studie CSL654_3001		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	63	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	63	0
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	63	0
Studie CSL654_3002		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
Hemmkörper gegen FIX	27	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	27	0
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	27	0
Studie CSL654_3003^b		
Alter ≤70 Jahre		
Prophylaxe		
Hemmkörper gegen FIX	83	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	81	0
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	81	0
Studie CSL654_5005		
keine Altersbeschränkung		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	63	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	63	k. A.
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	63	k. A.
a: Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein wurden in der Studie nicht routinemäßig untersucht.		
b: Extensionsstudie für verschiedene durch CSL Behring gesponserte Lead-In-Studien, einschließlich CSL654_3001 und CSL654_3002. Eine separate Analyse nach Altersgruppen ist bisher nicht verfügbar.		
Abkürzungen: CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: Keine Angabe		

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Studie CSL654_2004

Es traten keine Hemmkörper gegen FIX oder Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa auf. Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein wurden in der Studie nicht erfasst.

Studie CSL654_3001

Es traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein auf.

Kinder <12 Jahre*Studie CSL654_3002*

Es traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein auf.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder*Studie CSL654_3003*

In der Extensionsstudie traten weder Hemmkörper gegen FIX, noch Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa noch Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein auf.

Studie CSL654_5005

In der nicht-interventionellen Studie CSL654_5005 traten keine Hemmkörper gegen FIX auf. Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein wurden in der Studie nicht erfasst.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

	n	Anzahl der betroffenen Patienten
Studie B-LONG		
Gruppe 1		
Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe		
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung	63	0
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung (Patienten mit ≥ 50 ED Eftrenonacog alfa)	52	0
Gruppe 2		
Individualisierte Prophylaxe (Intervall)		
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung	27	0
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung (Patienten mit ≥ 50 ED Eftrenonacog alfa)	2	0
Gruppe 3		
Bedarfsbehandlung		
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung	27	0
Studie Kids B-LONG		
Alter <6 Jahre		
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung	15	0
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung (Patienten mit ≥ 50 ED Eftrenonacog alfa)	10	0
Alter 6 bis <12 Jahre		
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung	15	0
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung (Patienten mit ≥ 50 ED Eftrenonacog alfa)	14	0
Studie B-YOND^a		
gesamte Studienpopulation (keine Aufschlüsselung nach Alter)		
Inzidenzrate an Hemmkörperbildung	120	0
a: Daten aus (106)		
Abkürzungen: ED: Expositionstage		

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Hemmkörper gegen FIX wurden weder in der Studie B-LONG noch in der Extensionsstudie B-YOND, in der Patienten aus B-LONG weiterbehandelt werden konnten, nachgewiesen. Auf Basis der berichteten Ergebnisse können keine relevanten Unterschiede zwischen Albutreponacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Kinder <12 Jahre

Hemmkörper gegen FIX wurden weder in der Studie Kids B-LONG noch in der Extensionsstudie B-YOND, in der Patienten aus Kids B-LONG weiterbehandelt werden konnten, nachgewiesen. Auf Basis der berichteten Angaben können keine relevanten Unterschiede zwischen Albutreponacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das primäre Ziel einer Hämophilie-Behandlung kann nur mittels wirksamer Blutgerinnungsfaktor-Produkte erreicht werden. Die Ausbildung von Hemmkörpern oder von Antikörpern gegen den Wirkstoff steht dem entgegen – daher ist eine gewissenhafte Dokumentation dieser Zielgröße von höchster Relevanz (vgl. Abschnitt 4.2.5.2. Die unmittelbare Relevanz auch im Behandlungsalltag ist unmittelbar ersichtlich; eine Übertragbarkeit der dargestellten Resultate auf den (deutschen) Versorgungskontext kann als gegeben angenommen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dies gilt umso mehr, als für den vorliegenden Vergleich auf Seiten von Albutrepenonacog alfa auch aktuelle Daten aus einer in Deutschland durchgeführten nichtinterventionellen Studie berücksichtigt werden (110, 111). Diese Daten stammen unmittelbar aus dem deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.2.3.3.8 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Todesfälle während der Studie.
CSL654_3001	Analog zu Studie CSL654_2004
CSL654_3002	Analog zu Studie CSL654_2004
CSL654_3003	Analog zu Studie CSL654_2004
CSL654_5005	Analog zu Studie CSL654_2004
Studien mit Eftrenonacog alfa	
B-LONG	Mortalität ist in keiner der Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt erhoben worden. Eine Überlebenszeitanalyse als adäquate statistische Auswertung des Mortalitätsrisikos wurde nicht durchgeführt. Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Todesfälle während der Studie.
Kids B-LONG	Siehe B-LONG
B-YOND	Siehe B-LONG

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutreponacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_5005	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit Eftrenonacog alfa						
B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Kids B-LONG	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
B-YOND	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Präparat).						
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat						

Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-E keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Aufgrund der eindeutigen Bestimmbarkeit dieses klinischen Endpunktes ist trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Anzahl der Todesfälle (%)
Studie CSL654_2004		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	17	0
Studie CSL654_3001		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	63	0
Studie CSL654_3002		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
Todesfälle	27	0
Studie CSL654_3003^a		
Alter ≤70 Jahre		
Prophylaxe		
Todesfälle	83	1 (1,20)
Studie CSL654_5005		
keine Altersbeschränkung		
Todesfälle	63	0

a: Extensionsstudie für verschiedene durch CSL Behring gesponserte *Lead-In*-Studien, einschließlich CSL654_3001 und CSL654_3002. Eine separate Analyse nach Altersgruppen ist bisher nicht verfügbar.

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Studie CSL654_2004 und CSL654_3001

In den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 verstarben keine Patienten.

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

In der Studie CSL654_3002 verstarben keine Patienten.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder

Studie CSL654_3003

In der Studie CSL654_3003 verstarb ein Patient (1,2%) bei einem Motorradunfall, welcher nicht im Zusammenhang mit rIX-FP stand.

Studie CSL654_5005

In der Studie CSL654_5005 verstarben keine Patienten.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa

	n	Anzahl der Todesfälle
Studie B-LONG		
Gruppe 1 Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe		
Todesfälle	63	0
Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe		
Todesfälle	29	0
Gruppe 3 Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	27	0
Studie Kids B-LONG		
<6 Jahre		
Todesfälle	15	0
6 bis < 12 Jahre		
Todesfälle	15	0
Studie B-YOND		
Patienten aus B-LONG		
Todesfälle	93	0
Patienten aus Kids B-LONG		
Todesfälle	23	0

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

In der Studie B-LONG und der Extensionsstudie B-YOND, in der Patienten aus B-LONG weiterbehandelt werden konnten, verstarben keine Patienten.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse können keine relevanten Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Kinder <12 Jahre

In der Studie Kids B-LONG und der Extensionsstudie B-YOND, in der Patienten aus Kids B-LONG weiterbehandelt werden konnten, verstarben keine Patienten. Somit unterscheiden sich die Ergebnisse nicht von denen für Albutrepenonacog alfa.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das Auftreten von Todesfällen ist ein objektiv beurteilbarer und patientenrelevanter Endpunkt. Es ist anzumerken, dass die hier dargestellten klinischen Studien nicht darauf ausgelegt waren, die Mortalität zu untersuchen. Dennoch gibt es keinen Anlass, an der Übertragbarkeit der dargestellten Resultate auf den (deutschen) Versorgungskontext zu zweifeln (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Die in den Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa untersuchten Studienkohorten bilden bereits Subpopulationen gemäß Alter und Schwere der Erkrankung ab, so dass eine weitere Differenzierung nicht notwendig erscheint. Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren wurden im Zulassungsprozess nicht verlangt. Aus methodischer Sicht sind die Seltenheit der Erkrankung und die daraus resultierende geringe Patientenzahl ausschlaggebend dafür, dass auf weitere Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-97: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Titel	Im Dossier verwendete Datenquellen*
Studien mit Albutrepenonacog alfa		
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	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (91) • Publikation (92) • Studienregister (32)
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	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (93) • Publikationen (94-96) • Studienregister (40, 41)
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	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (97) • Publikationen (94, 95, 98, 99) • Studienregister (50, 51)
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	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (100) • Publikationen (94, 95, 101, 102) • Studienregister (57, 58)
CSL654_5005	A prospective, non-interventional study to observe the effectiveness of a recombinant albumin fusion protein linking recombinant coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsplan Version 3 (112) • Interimanalyse vom 26.10.2020 (110) • Publikation (111)

Studie	Titel	Im Dossier verwendete Datenquellen*
Studien mit Eftrenonacog alfa		
B-LONG	An Open-label, Multi-center Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects with Severe Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier zur Nutzenbewertung; Modul 4 (87) • Nutzenbewertung (88) • Beschlussfassung (89) • Tragende Gründe Nutzenbewertung (90) • Studienbericht (73) • Publikationen (103, 104) • Studienregister (68, 69)
Kids B-LONG	An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier zur Nutzenbewertung; Modul 4 (87) • Nutzenbewertung (88) • Beschlussfassung (89) • Tragende Gründe Nutzenbewertung (90) • Studienbericht (77) • Publikationen (105) • Studienregister (74, 75)
B-YOND ^a	An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier zur Nutzenbewertung; Modul 4 (87) • Nutzenbewertung (88) • Beschlussfassung (89) • Tragende Gründe Nutzenbewertung (90) • Studienbericht (82) • Publikationen (104, 106, 107) • Studienregister (78, 79)
<p>* Registereinträge ohne relevante Daten zu Studienergebnissen wurden begründet ausgeschlossen (vgl. Fußnote zu Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 sowie Anhang 4-D) und können somit an dieser Stelle nicht als Quelle angegeben werden.</p> <p>a: Zur Studie B-YOND liegen neben den im Nutzenbewertungsverfahren zu Eftrenonacog alfa veröffentlichten Quellen und einem bei der EMA hinterlegten editierten CSR auch Publikationen und Registereinträge vor, die einen späteren Erhebungszeitpunkt in der Studie abbilden als die erstgenannten Quellen. Im vorliegenden Dossier wurde versucht, für jeden Endpunkt die aktuellsten Daten heranzuziehen; daher ist, falls Daten aus einer Publikation oder einem Registereintrag anstelle der Daten aus Nutzenbewertungsverfahren/CSR dargestellt werden, dies in der jeweiligen Ergebnistabelle als Fußnote vermerkt.</p> <p>Abkürzungen: CSR: Klinischer Studienbericht; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; rFIXFc: Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Immunglobulin Fc (Eftrenonacog alfa); rIX-FP: Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (Albutrepenonacog alfa)</p>		

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzklassifizierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das zu bewertende Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht. Insgesamt wurden für das zu bewertende Arzneimittel vier einarmige Studien (CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3003 und CSL654_3003) und eine nichtinterventionelle Studie (CSL654_5005) eingeschlossen. Für die zVT Eftrenonacog alfa wurden drei einarmige Studien (B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND) als relevant identifiziert und eingeschlossen.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch systematische Studienregisterrecherche und bibliografische Literaturrecherche bestätigt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa liegt mit den aufgezählten Studien gemäß VerFO des G-BA (2) somit eine Evidenz der Stufe IV vor.

Verzerrungspotenzial und Validität der Endpunkte

Da es sich bei allen eingeschlossenen Studien um open-label-Studien handelt, wurden keine Verzerrungspotenziale abgeleitet. Es liegen jedoch keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die Endpunkte Annualisierte Blutungsrate, Faktorverbrauch sowie Behandlung von Blutungen sind absolut messbar, daher ist ihre Validität als hoch einzuschätzen. Die Messbarkeit und damit einhergehend die hohe Validität sind auch für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern und Mortalität festzustellen. Der Haemo-QoL-Fragebogen der für die Analyse der Lebensqualität herangezogen wurde ist international gut etabliert und validiert (27).

Ableitung eines Zusatznutzens

Da die vorliegenden Endpunkte grundsätzlich patientenrelevant und valide sind ist ein Zusatznutzen ableitbar, obwohl keine direkten oder adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden können.

Um dennoch Vergleiche mit der zVT durchführen zu können, wurden MAIC-Analysen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, in welchen die Endpunkte annualisierte Gesamtblutungsraten, annualisierte spontante Blutungsraten und Faktorverbrauch analysiert wurden.

Für diese Analyse wurden die Studien CSL654_3001 und CSL654_3002 auf Seiten von Albutreponacog alfa jeweils mit den Studien B-LONG und Kids B-LONG auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie miteinander verglichen. Um der Qualität eines üblichen adjustierten indirekten Vergleichs möglichst nahe zu kommen, wurde für die als relevant eingeschätzten Baseline-Charakteristika (Alter; Schweregrad der Erkrankung) adjustiert. Dazu war es nötig, mit der gepoolten Population aus der Studie CSL654_3001 zu rechnen, da auf Seiten der zVT die verfügbaren Informationen nicht detailliert genug sind, um die einzelnen Populationen miteinander zu vergleichen.

Teilweise konnten nicht alle Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, da Informationen zu den für die Adjustierung benötigten Baseline-Charakteristika fehlen. Generell kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Aussagesicherheit der Endpunkte der einzelnen Studien bei einem solchen Vorgehen vollständig erhalten bleibt. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der jeweils kompletten Analyse anhand der Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung ist hier nicht möglich. Da die Endpunkte jedoch valide und objektive Parameter darstellen, die in allen Studien mittels standardisierter Methoden erhoben und bewertet wurden, kann davon ausgegangen werden, dass der Vergleich mittels MAIC-Methode aussagesichere Ergebnisse liefert und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen besitzen alle im vorliegenden Dossier hinsichtlich eines Zusatznutzens getroffenen Einschätzungen die Aussagekraft eines Anhaltspunkts.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Albutrepenonacog alfa ist ein langwirksames Fusionsprotein, das aus humanem rekombinanten FIX und humanem rekombinanten Albumin zusammengesetzt ist. Es gehört zur Wirkstoffgruppe der Antihämorrhagika und ersetzt den fehlenden FIX in Patienten, die unter Hämophilie B leiden.

Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wird auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von patienten- und therapie relevanten Aspekten bewertet. Datengrundlage für die Bewertung auf Seiten von Albutrepenonacog alfa sind die nicht-kontrollierten klinischen Studien CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3002 und CSL654_3003 auf Basis derer die EMA Albutrepenonacog alfa zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B zugelassen hat, ergänzt um Daten aus der prospektiven, nichtinterventionellen Studie CSL654_5005. Im Rahmen des Studienprogrammes wurden männliche Hämophilie B-Patienten mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$ untersucht. Dabei erhielten die Patienten Albutrepenonacog alfa sowohl als Prophylaxe als auch im Rahmen einer Bedarfsbehandlung. Das mediane Alter der Patienten lag in den Studien CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3003 und CSL654_5005 zwischen 25 und 30 Jahren, in der Studie CSL654_3002 bei sechs Jahren. Aufgrund der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation sind die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Im vorliegenden Dossier wird ein nichtadjustierter indirekter (historischer) Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit der zVT Eftrenonacog alfa dargestellt. Dieser wird zur Erhöhung der Evidenzqualität in grundlegenden patientenrelevanten Endpunkten durch einen Vergleich mittels MAIC-Analyse ergänzt. Um die Vollständigkeit der Evidenz zu gewährleisten, wurde eine systematische Recherche nach klinischen Studien mit Eftrenonacog alfa durchgeführt. Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien für einen historischen Vergleich wurden drei relevante Studien zu Eftrenonacog alfa identifiziert. Auf Grundlage der in den identifizierten Quellen für den historischen Vergleich verfügbaren Daten werden die Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa mit Eftrenonacog alfa verglichen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu den im Folgenden aufgeführten Endpunkten unter Berücksichtigung ihrer Relevanz für den Patienten und weiterer therapieassoziiierter Aspekte.

Annualisierte Blutungsrate

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Prophylaxe

Historischer Vergleich:

In der Studie CSL654_3001 ergab sich während der Prophylaxe in Arm 1 mit allen drei untersuchten Regimen jeweils eine mediane Spontanblutungsrate von 0 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtblutungsrate belief sich während der Prophylaxe in Arm 1 unter Berücksichtigung aller Behandlungsfrequenzen auf 1,1 Blutungen pro Jahr. In Arm 2 der Studie CSL654_3001 wurde während der Prophylaxe (in der zweiten Hälfte der Studie) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 (Gesamtblutungsrate 1,2) verzeichnet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1 und Tabelle 4-53). In der Studie CSL654_3003 ergaben sich für die Behandlungsarme alle 7 Tage und alle 21 Tage mediane spontane Blutungsrate von 0 Blutungen pro Jahr. Für die 10-tägige Behandlungsfrequenz lag die mediane spontane Blutungsrate bei 0,3 Blutungen pro Jahr und bei einer 14-tägigen Behandlung ergab sich eine mediane spontane Blutungsrate von 0,4 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtraten lagen im Median für eine Behandlung alle 7 Tage bei 1,3 Blutungen pro Jahr, alle 10 Tage 0,8 Blutungen pro Jahr, alle 14 Tage 0,9 Blutungen pro Jahr und alle 21 Tage 0,3 Blutungen pro Jahr. In der Prophylaxe in Studie CSL654_2004 (7-tägige Behandlungsfrequenz) wurde im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 1,1 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 2,3 verzeichnet. In der Studie CSL654_5005 ergab sich bei den 12- bis <18-Jährigen in der Prophylaxe (Behandlung alle 7 Tage) im Median eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 1,0. Bei den über 18-Jährigen zeigten sich in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 0,1. Bei der Gruppe der Behandlung alle 10 Tage zeigte sich eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 0,3.

Im historischen Vergleich mit Eftrenonacog alfa zeigte Albutrepenonacog alfa sowohl eine deutlich niedrigere gepoolte annualisierte Spontanblutungsrate (0,8 gegenüber 1,6; siehe Tabelle 4-55) als auch eine deutlich niedrigere gepoolte annualisierte Gesamtblutungsrate (1,7 gegenüber 2,9; siehe Tabelle 4-56).

Insgesamt deuten die Ergebnisse des historischen Vergleichs darauf hin, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Eftrenonacog alfa seltener Blutungen auftreten.

Beachtenswert ist zudem, dass sich in der zentralen pivotalen Phase-II/III-Studie zu Albutrepenonacog alfa (CSL654_3001), in der eine Applikationsfrequenz von bis zu 14 Tagen möglich war, besonders niedrige Blutungsrate ergaben (sowohl in Bezug auf spontane Blutungen als auch insgesamt). In dieser Studie zeigte sich in der Gesamtpopulation eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 (Gesamtblutungsrate 1,1) im Median und von 0,7 (Gesamtblutungsrate 1,6) im Mittel; auch das sind Werte, die deutlich unterhalb derjenigen

liegen, die zu Eftrenonacog alfa berichtet wurden. In der Extensionsstudie CSL654_3003 wurden ausgewählte erwachsene Patienten sogar in einem 21-tägigen Intervall behandelt; die in dieser Gruppe beobachteten Werte (annualisierte Spontanblutungsrate 0 [Gesamtblutungsrate 0,3] im Median und 0,6 [Gesamtblutungsrate 1,2] im Mittel) liegen im Vergleich noch niedriger. In der Konsequenz kann bei Patienten >18 Jahre gemäß europäischer Zulassung eine weitere Verlängerung des Behandlungsintervalls mit Albutrepenonacog alfa über eine 14-tägige Frequenz hinaus in Betracht gezogen werden kann (1).

MAIC-Analyse:

Die Ergebnisse der MAIC-Analyse (vgl. Tabelle 4-61) unterstreichen die im historischen Vergleich gewonnenen Eindrücke zum Endpunkt Annualisierte Blutungsrate in der Prophylaxe: bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre ergibt sich nach Gewichtung der Daten zu Albutrepenonacog alfa im Vergleich der mittleren annualisierten Spontanblutungsrate eine MWD [95%-KI] von -1,0 ([-1,71; -0,28]; $p=0,007$) und im Vergleich der mittleren annualisierten Gesamtblutungsrate eine MWD [95%-KI] von -1,4 ([-2,8; -0,04]; $p=0,044$); jeweils statistisch signifikant zugunsten von Albutrepenonacog alfa. Dadurch wird die nach dem historischen Vergleich getroffene Beobachtung, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Eftrenonacog alfa seltener Blutungen auftreten, bekräftigt.

Bedarfsbehandlung

Historischer Vergleich:

In der Studie CSL654_2004 betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate in der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung insgesamt 22,2 (Gesamtblutungsrate 26,9). In der Studie CSL654_3001 lagen die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate der Patienten in Arm 2 während der Bedarfsbehandlung bei 11,6 bzw. 18,7 im Median (13,3 bzw. 20,3 im Mittel). Somit zeigten diese Patienten eine deutliche Reduktion ihrer Blutungsrate im Vergleich zum Zwölfmonatszeitraum vor der Studie (mittlere Spontanblutungsrate 16,6; mittlere Gesamtblutungsrate 24,3). Dies deutet daraufhin, dass auch Patienten in der Bedarfsbehandlung von der verlängerten Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa profitieren können; welche nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet.

Für den historischen Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit der zVT Eftrenonacog alfa wurde, um die Ergebnisse mehrerer Studien zusammenzufassen, für Albutrepenonacog alfa ein gepoolter Mittelwert der Blutungsrate ermittelt. Für Eftrenonacog alfa wird nur in der Studie B-LONG ein Mittelwert zur Spontanblutungsrate bei der Bedarfsbehandlung von Patienten >12 Jahre berichtet.

Unter Albutrepenonacog alfa beträgt die gepoolte mittlere Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung 13,9 pro Jahr. Der für Eftrenonacog alfa für die mittlere Spontanblutungsrate berichtete Wert (12,9) liegt in derselben Größenordnung wie der gepoolte Wert für Albutrepenonacog alfa (vgl. Tabelle 4-57). Auch hinsichtlich der annualisierten mittleren Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung liegt der berichtete Mittelwert für die Gesamtblutungsrate von Eftrenonacog alfa (18,7) in derselben Größenordnung wie der gepoolte Wert für Albutrepenonacog alfa (20,8; vgl. Tabelle 4-58).

Albutrepenonacog alfa bietet Patienten in der Bedarfsbehandlung einen langanhaltenden Schutz vor Folgeblutungen. Der historische Vergleich mit Eftrenonacog alfa zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten.

Kinder im Alter von <12 Jahren (nur Prophylaxe)

Historischer Vergleich:

In der Prophylaxe in Studie CSL654_3002 ergab sich insgesamt eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0. Die annualisierte Gesamtblutungsrate betrug 3,1 im Median. Bei den Kindern im Alter <6 Jahren lag die annualisierte Spontanblutungsrate im Median bei 0 (Gesamtblutungsrate 2,6) und bei den Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren bei 0,8 (Gesamtblutungsrate 3,4). Vor Beginn der Studie wiesen drei Patienten Zielgelenke auf (d. h. Gelenke mit mehr als drei spontanen Einblutungen innerhalb eines zusammenhängenden Sechsmonatszeitraums). Während der Studie verschwanden alle Zielgelenke.

Die Kinder in der zur Verfügung stehenden Auswertung der Extensionsstudie CSL654_3003, die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa (alle 7 Tage oder alle 10 Tage) erhielten, zeigten eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0 im Median (Gesamtblutungsrate 2,0 bzw. 3,5). Für eine Behandlung alle 14 Tage ergab sich eine spontane Blutungsrate von 1,1 pro Jahr im Median. Die Gesamtrate der annualisierten Blutungen lag im Median bei 5,6.

In der Studie CSL654_5005 ergaben sich bei den Kindern in der Prophylaxe (Behandlung alle 7 Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,4 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 1,5. Im Behandlungsarm alle 10 Tage wurde nur ein Patient behandelt; dieser hatte eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 11,1; spontane Blutungen wurden nicht berichtet.

Sowohl mit Albutrepenonacog alfa als auch mit Eftrenonacog alfa wurden niedrige Blutungsraten erreicht; insgesamt scheinen die mittleren annualisierten Spontanblutungsraten bei beiden Präparaten in der gleichen Größenordnung zu liegen (0,57 bis 0,69 gegenüber 0,63; vgl. Tabelle 4-59). Die mittleren annualisierten Gesamtblutungsraten scheinen in der Gegenüberstellung bei Albutrepenonacog alfa zum Teil etwas höher zu liegen als bei Eftrenonacog alfa (1,8 bis 3,8 gegenüber 2,3; vgl. Tabelle 4-60); allerdings lassen die Zahlen zur Anzahl an Blutungen der Patienten in den 12 Monaten vor dem Eintritt in die jeweilige Studie vermuten, dass die in der Studie CSL654_3002 behandelten Kinder vor Studieneintritt stärker unter Blutungen litten als die in der Studie B-LONG behandelten (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Allgemein ist anzumerken, dass das Auftreten von Blutungsereignissen gerade bei Kindern sehr stark von der individuellen körperlichen Aktivität abhängt. Je jünger die Patienten, umso mehr ist zu erwarten, dass diese trotz ihrer Erkrankung zu „unachtsamem“ Verhalten neigen. Annualisierte Gesamtblutungsraten akkumulieren Blutungsereignisse, die dadurch entstehen und können daher eigentlich nur nach Anwendung einer sehr differenziert nach dem Alter aufgeschlüsselten Adjustierung korrekt interpretiert werden. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs sind entsprechend mit großer Vorsicht zu interpretieren; zumal sich der mutmaßliche Unterschied in der Gesamtblutungsrate in keiner Weise in der Spontanblutungsrate abbildet.

MAIC-Analyse:

Eine MAIC-Analyse wie für die Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre konnte in der Population der Kinder < 12 Jahre nicht durchgeführt werden (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6). In der Gesamtschau bleiben bei den Kindern < 12 Jahre nur die aus der unadjustierten Gegenüberstellung im Rahmen des historischen Vergleichs resultierenden Beobachtungen, dass die annualisierten Spontanblutungsraten für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa in der gleichen Größenordnung liegen und dass die annualisierten Gesamtblutungsraten in der Gegenüberstellung bei Albutrepenonacog alfa etwas höher zu liegen scheinen als bei Eftrenonacog alfa; wobei vor allem letztere Beobachtung aus den genannten Gründen sehr in Zweifel zu ziehen ist. Zusammenfassend lässt sich aus diesem Vergleich keine klare Aussage hinsichtlich einer Überlegenheit eines der beiden Präparate ziehen.

Fazit für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate

Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kommt es bei Hämophilie B-Patienten zu unterschiedlich häufigen Blutungsereignissen. Neben unkontrollierten Blutungen haben langfristig vor allem die bei der schweren Hämophilie B auftretenden, wiederkehrenden Einblutungen in die Gelenke negative medizinische Folgen. Zudem gehen Blutungsereignisse immer auch mit akuten Symptomen/Komplikationen wie Schmerzen und Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke/Gewebe einher. Aus den hier genannten Gründen ist eine Reduktion der Anzahl/Schwere von Blutungsepisoden für den Patienten unmittelbar relevant. In den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien mit Albutrepenonacog alfa wurden sowohl im historischen Vergleich mit der zVT Eftrenonacog alfa als auch in der zugehörigen MAIC-Analyse bei jugendlichen und erwachsenen Patienten ≥ 12 Jahre deutlich niedrigere Blutungsraten in der Prophylaxe erreicht. In der Bedarfsbehandlung zeigte sich, dass Albutrepenonacog alfa bei jugendlichen und erwachsenen Patienten ≥ 12 Jahre einen langanhaltenden Schutz vor Folgeblutungen gewährleistet; der historische Vergleich mit Eftrenonacog alfa erbrachte keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten. Bei Kindern < 12 Jahren ergibt sich aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse im historischen Vergleich keine klare Aussage hinsichtlich einer Überlegenheit eines der beiden Präparate.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Historischer Vergleich:

In der Studie CSL654_2004 ergab sich für die Prophylaxe ein mittlerer monatlicher Verbrauch von 243,2 I.E./kg Körpergewicht pro Patient. In der Studie CSL654_3001 lag der mittlere monatliche Verbrauch pro Patient mit der 7-tägigen Behandlungsfrequenz bei 202,7 I.E./kg Körpergewicht (Arm 1) bzw. 191,7 I.E./kg Körpergewicht (Arm 2), mit der 10-tägigen Behandlungsfrequenz bei 201,5 I.E./kg Körpergewicht und mit der 14-tägigen Behandlungsfrequenz bei 157,4 I.E./kg Körpergewicht. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn

der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Präparat der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit 256,5 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als die medianen Faktorverbräuche mit Albutrepenonacog alfa während der Studie.

In der Studie CSL654_3003 ergab sich im Mittel ein monatlicher prophylaktischer Verbrauch pro Patient von 206,4 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Prophylaxe, von 212,3 I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Prophylaxe, 158,0 I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz und 146,9 I.E./kg Körpergewicht bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz.

In der Studie CSL654_5005 betrug der geschätzte Gesamtverbrauch bei einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz im Mittel 165,2 I.E./kg Körpergewicht in der Gruppe der 12 bis <18-Jährigen und 137,7 I.E./kg Körpergewicht bei den über 18-Jährigen. Eine Prophylaxe mit 10- bzw. 14-tägiger Behandlungsfrequenz wurde nur bei über 18-Jährigen durchgeführt. Bei der 10-tägig durchgeführten Prophylaxe lag der geschätzte Gesamtverbrauch im Mittel bei 57,8 I.E./kg Körpergewicht pro Monat und in der 14-tägig durchgeführten Prophylaxe bei 45,7 I.E./kg Körpergewicht pro Monat.

In den für den historischen Vergleich identifizierten relevanten Studien zur zVT Eftrenonacog alfa lag der mittlere bzw. mediane Faktorverbrauch (zwischen 198,3 und 296,6 I.E./kg Körpergewicht) größtenteils (und zum Teil deutlich) oberhalb der aus den Studien zu Albutrepenonacog alfa ermittelte Spanne (zwischen 45,7 und 243,2 I.E./kg Körpergewicht, je nach Studie und Behandlungsfrequenz).

MAIC-Analyse:

Die Resultate der MAIC-Analyse unterstreichen die mittels historischem Vergleich gewonnenen Eindrücke bezüglich des Endpunkts Faktorverbrauch in der Prophylaxe: bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre ergibt sich nach Gewichtung der Daten zu Albutrepenonacog alfa im Vergleich mit Eftrenonacog alfa eine statistisch signifikante MWD [95%-KI] von -76,8 I.E./kg Körpergewicht ([-101,1; 52,4] $p < 0,0001$) zugunsten von Albutrepenonacog alfa (vgl. Tabelle 4-66).

Kinder im Alter von <12 Jahren

Historischer Vergleich:

In der Studie CSL654_3002 ergab sich für die Prophylaxe ein mittlerer monatlicher Verbrauch von 205,1 I.E./kg Körpergewicht pro Kind. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Präparat der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit hochgerechnet ca. 373,9 I.E./kg Körpergewicht im Median (vgl. Tabelle 4-44) merklich höher gewesen als während der Studie.

In der Studie CSL654_3003 ergab sich im Mittel ein monatlicher prophylaktischer Verbrauch pro Kind von 212,4 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Prophylaxe, von 198,6 I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Prophylaxe und von 154,5 I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz. In der Studie CSL654_5005 ergab sich bei den Kindern <12 Jahre ein

geschätzter mittlerer monatlicher Gesamtverbrauch von 190,7 I.E./kg Körpergewicht in der 7-tägigen Behandlungsfrequenz und von 137,0 I.E./kg Körpergewicht in der 10-tägigen Behandlungsfrequenz.

Noch deutlicher als bei den Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre liegt bei Kindern im Alter von < 12 Jahren der mediane Verbrauch pro Patient an Albutreponacog alfa in der Gegenüberstellung, je nach Studie und Behandlungsfrequenz, mit einer Spanne von 137,0 bis 212,4 I.E./kg Körpergewicht komplett unterhalb der für Eftrenonacog alfa ermittelten Verbrauchsspanne (248,4 bis 294,4 I.E./kg Körpergewicht).

MAIC-Analyse:

Aus denselben Gründen wie bei der Annualisierten Blutungsrate konnte auch für den Faktorverbrauch in der Prophylaxe in der pädiatrischen Population < 12 Jahre keine MAIC-Analyse durchgeführt werden. Auch für diesen Endpunkt müssen somit in dieser Population die aus der Gegenüberstellung der Resultate im historischen Vergleich gezogenen Schlussfolgerungen zur Einschätzung des Zusatznutzens genügen.

Fazit für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe

Die Dosis und die Applikationsfrequenz von Blutgerinnungsfaktor-Präparaten werden patientenindividuell angepasst. Da die Verabreichung eines Blutgerinnungsfaktor-Präparats intravenös erfolgt, ist, je höher die erforderliche Verabreichungsfrequenz ist, auch die Behandlungsbelastung, die dies für die Patienten bzw. deren Eltern darstellt, umso größer. In der Regel musste ein Substitutionspräparat, zumindest vor der Einführung halbwertszeitverlängerter Produkte, mehrmals wöchentlich intravenös injiziert werden. Mehrmals wöchentliche Applikationen sind nicht nur zeitaufwendig, sondern bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Eine solche Therapielast kann zu einer verzögerten Initiierung einer Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) oder schlimmstenfalls einer Nichteinhaltung des vorgeschriebenen Behandlungsschemas führen (21, 22). Dadurch steigt das Risiko, dass verstärkt Blutungen auftreten und ein nachhaltiger Therapieerfolg ist gefährdet. Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen (23-26). Die Verbesserung der Therapietreue hat direkten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung. Eine dokumentierte Verlängerung der Intervalle zwischen den Infusionsbehandlungen und/oder eine Verringerung der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion bei gleichbleibender Wirksamkeit der Prophylaxe haben einen direkten Patientennutzen zur Folge. Dies ist auch nach der Einführung halbwertszeitverlängerter Produkte weiterhin der Fall.

Albutreponacog alfa ist ein langwirksames FIX-Konzentrat, welches Applikationsintervalle von bis zu 21 Tagen ermöglicht. Daraus ergibt sich gegenüber herkömmlichen FIX-Präparaten, welche ein- bis dreimal oder sogar noch öfter pro Woche angewendet werden müssen, eine dramatische Verringerung der Anzahl notwendiger intravenöser Behandlungen. Wie die vorgelegten Untersuchungen zeigen, besteht aber auch gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa, ebenfalls ein Produkt mit verlängerter Halbwertszeit, in allen untersuchten Altersgruppen ein signifikanter Vorteil. Dies fällt umso schwerer ins Gewicht, da zum Endpunkt Annualisierte

Blutungsrate bereits gezeigt werden konnte, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa Blutungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre auch besser und bei den Kindern < 12 Jahre mindestens genauso zuverlässig verhindert werden als mit Eftrenonacog alfa. Dieser Vorteil wird also zusätzlich auch noch unter geringerem Einsatz von Faktorpräparat ermöglicht.

Die Faktorverbräuche der Patienten während den klinischen Studien zu Albutrepenonacog alfa waren auch deutlich niedriger als unter dem Behandlungsregime, welches die Patienten zuvor erhalten hatten. Die zu verabreichende Menge eines FIX-Präparats richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten (u. a. Schweregrad der Erkrankung, Lokalität der Blutung, Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung). Das Studienprogramm zu Albutrepenonacog alfa wurde dieser Situation gerecht und machte wenige Vorgaben hinsichtlich der zu verabreichenden Dosis. Damit wird deutlich, dass die klinischen Studien die klinische Praxis sehr gut abbilden.

Pharmakokinetik

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Historischer Vergleich:

Die mittlere Wiederfindungsrate in der Studie CSL654_2004 betrug 1,5 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. In der Studie CSL654_3001 wurden je nach vorheriger Infusionsdosis im Mittel Wiederfindungsraten um 1,3 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht erzielt; in der Studie CSL654_3003 waren es 1,0 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht bzw. 1,5 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (je nach vorheriger Infusionsdosis). Die mittlere Halbwertszeit lag in der Studie CSL654_2004 bei 69,1 Stunden. In der Studie CSL654_3001 ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 60,2 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht erhielten, und von 85,9 Stunden in der Gruppe, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten. In der Studie CSL654_3003 wurde bei Patienten, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten, eine mittlere Halbwertszeit von 72,80 Stunden ermittelt; bei Patienten, die eine Infusion von 100 I.E./kg Körpergewicht erhielten, lag die Halbwertszeit im Mittel bei 133,0 Stunden.

Keine der berichteten Ergebnisse zur PK des zbAM Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa sind unmittelbar miteinander vergleichbar. Auf Basis dieser Resultate kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen getätigt werden (vgl. Tabelle 4-72).

Kinder im Alter von < 12 Jahren

Historischer Vergleich:

Die Kinder in der Studie CSL654_3002 erhielten zur PK-Untersuchung eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa. Die mittlere Wiederfindungsrate lag bei 1,0 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Es ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 64,9 Stunden.

In der Studie Kids B-LONG zu Eftrenonacog alfa ergab sich für die Patienten zwischen 6 und 12 Jahren eine mittlere Wiederfindungsrate von 0,7 I.E./dl pro I.E./kg Körpergewicht bei einer Halbwertszeit von 70,3 Stunden. Für die Patienten <6 Jahre wird eine mittlere Wiederfindungsrate von 0,6 I.E./dl pro I.E./kg Körpergewicht bei einer Halbwertszeit von 66,5 Stunden berichtet.

Auch in der Patientengruppe der Kinder <12 Jahre sind keine der berichteten Ergebnisse zur PK des zbAM Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa unmittelbar miteinander vergleichbar. Auf Basis dieser Resultate kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen getätigt werden (vgl. Tabelle 4-73).

Fazit für den Endpunkt Pharmakokinetik

Bei der prophylaktischen Behandlung der Hämophilie B werden regelmäßig Blutgerinnungsfaktorprodukte intravenös injiziert, wodurch ein kontinuierlicher FIX-Plasmaspiegel erreicht und aufrecht erhalten werden soll. Die Frequenz der Behandlung (die mitunter direkt mit einem beträchtlichen Leidensdruck auf die Patienten in Zusammenhang steht) ist hierfür unter anderem von der Halbwertszeit des verwendeten Blutgerinnungsfaktor-Produkts abhängig. Durch die Aufrechterhaltung des FIX-Plasmaspiegels können spontane Blutungen verhindert werden – je länger der FIX-Plasmaspiegel funktionell hoch gehalten wird, desto länger ist eine wirksame Prävention bzw. Behandlung von Blutungen möglich. Durch die verlängerte Halbwertszeit des FIX-Konzentrats Albutrepenonacog alfa können ohne Einbußen bei der Wirksamkeit längere Dosierungsintervalle ermöglicht werden. Dem Patienten werden dadurch häufigere Injektionen erspart. In den im vorliegenden historischen Vergleich dargestellten Studien werden keine miteinander vergleichbaren Resultate berichtet. Aus einer aktuellen Publikation zu einer Untersuchung, in der PK-Profile halbwegszeitverlängerter FIX-Präparate *in silico* miteinander verglichen wurden, lassen sich deutliche Vorteile von Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa ableiten (113). Auf Basis der im vorliegenden Dossier untersuchten Studienergebnisse zu beiden Präparaten lassen sich allerdings keine Aussagen zum Zusatznutzen treffen.

Behandlung von Blutungen

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Historischer Vergleich:

In der Studie CSL654_2004 wurden 100% der behandlungsbedürftige Blutungen erfolgreich mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt. Für 89,4% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt. In der Studie CSL654_3001 konnten in Arm 1 100% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Für 92,1% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. In Arm 2 waren während der Phase mit reiner Bedarfsbehandlung für 98,6% der Blutungen nur eine oder zwei Infusionen erforderlich, 94,5%

der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Nach dem Wechsel in die Prophylaxe konnten 94,6% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden; 91,9% benötigten nur eine einzige Infusion. In der Studie CSL654_3003 konnten 96,2% der behandlungsbedürftigen Blutungen bei den Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 90,6% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich. Bei den Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen konnten 91,7% der auftretenden Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden; 87,5% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Bei den Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen waren für 98,7% der aufgetretenen Blutungen nur eine oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 93,7% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Bei den Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 21 Tagen konnten alle (100%) der aufgetretenen Blutungen mit einer einzigen Infusion Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden.

In den Studien zu Eftrenonacog alfa konnten, je nach Behandlungsregime, zwischen 94,0 und 98,9% der aufgetretenen Blutungen bei Patienten ≥ 12 Jahre mit einer oder zwei Infusionen und zwischen 84,6 und 94,9% mit nur einer Infusion gestillt werden.

Die Ergebnisse von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa zeigen somit hinsichtlich der Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen keine relevanten Unterschiede.

Kinder im Alter von <12 Jahren

Historischer Vergleich:

Bei Kindern in der Studie CSL654_3002 konnten 97,2% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 88,7% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich. Bei den Patienten <12 Jahre in der Studie CSL654_3003 konnten bei einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen 91,4% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 74,3% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich. Bei den Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen konnten alle (100%) der aufgetretenen Blutungen mit einer einzigen Infusion Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Bei den Patienten mit einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen waren bei allen (100%) der aufgetretenen Blutungen nur eine oder zwei Infusionen mit Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 95,7% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion.

In den Studien zu Eftrenonacog alfa konnten, je nach Altersgruppe und Behandlungsregime, zwischen 89,5 und 98,7% der aufgetretenen Blutungen bei Patienten <12 Jahre mit einer oder zwei Infusionen und zwischen 68,4 und 93,3% mit nur einer Infusion gestillt werden.

Die Ergebnisse von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa zeigen somit hinsichtlich der Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen auch bei den Kindern unter 12 Jahre keine relevanten Unterschiede.

Fazit für den Endpunkt Behandlung von Blutungen

Wie bereits erläutert, gehen Blutungsereignisse immer auch mit akuten Symptomen/Komplikationen wie Schmerzen und Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke/Gewebe einher. Die Behandlung von Blutungsepisoden ist für den Patienten unmittelbar relevant. In den hier präsentierten Studien mit Albutrepenonacog alfa konnte der Großteil aller aufgetretenen Blutungen mit der minimal nötigen Anzahl an Infusionen gestoppt werden. Im historischen Vergleich zu Eftrenonacog alfa ergibt sich hinsichtlich dieses Endpunkts weder bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren noch bei Kindern im Alter von < 12 Jahren ein deutlicher Unterschied.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität von Patienten unter Behandlung mit Albutrepenonacog alfa wurde ausschließlich bei Kindern in der Studie CSL654_3002 und der Extensionsstudie CSL654_3003 untersucht. Dazu wurde der Haemo-QoL-Fragebogen für Kinder im Alter von 4-7 Jahren und 8-12 Jahren herangezogen. Aufgrund der begrenzten Datenlage können anhand dieses Endpunktes keine allgemeinen Aussagen getroffen werden; auch eine vergleichende Aussage hinsichtlich Eftrenonacog alfa ist nicht möglich.

Unerwünschte Ereignisse

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Historischer Vergleich:

Während der Teilnahme an Studie CSL654_2004 traten insgesamt bei 82,4% der Patienten UE auf, die durchweg nicht therapieassoziiert und nicht schwerwiegend waren. Es gab keine sicherheitsbedingten Abbrüche der Behandlung. Während der Studie CSL654_3001 berichteten insgesamt 85,7% der Patienten UE. Bei zwei Patienten (3,2%) trat jeweils ein SUE auf, welches jedoch jeweils nicht therapieassoziiert war. Fünf Patienten (7,9%) zeigten therapieassoziierte UE (Kopfschmerzen, Schwindel, Ausschlag, Ekzeme, Blutergüsse an der Injektionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen), die alle von milder oder moderater Ausprägung waren. Zwei der Patienten (3,2%) brachen die Behandlung infolge eines UE ab. In der Extensionsstudie CSL654_3003, in die auch Kinder < 12 Jahren eingeschlossen waren und für die bislang eine separate Auswertung der UE nach Altersgruppen nicht verfügbar ist, berichteten insgesamt 86,0% der Patienten im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen auf Auftreten von UE. Neun Patienten (21,0%) zeigten ein SUE. Es gab einen Patienten (2,3%) mit einem therapieassoziierten UE und keine Behandlungsabbrüche aufgrund von UE. Im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 10 Tagen traten bei 60,0% der Patienten UE auf. Es gab keine Patienten mit einem therapieassoziierten UE oder mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Vier Patienten (16,0%) erlitten ein SUE. Im Behandlungsarm mit einer Behandlungsfrequenz von 14 Tagen traten bei 71,4% der Patienten UE auf. Darunter waren keine therapieassoziierten UE oder UE, die zum Behandlungsabbruch

fürten. Vier Patienten (8,2%) erlitten ein SUE. Unter 21-tägiger Prophylaxe erlitten 90,0% der Patienten ein UE; einer davon (9,1%) ein SUE. Es wurden auch in diesem Behandlungsarm weder therapieassoziierte UE, noch UE, die zum Behandlungsabbruch führten, beobachtet. In der noch laufenden Beobachtungsstudie CSL654_5005, für die ebenfalls keine Altersbeschränkung galt und für die ebenfalls gegenwärtig noch keine separate Auswertung der UE nach Altersgruppen verfügbar ist, trat bislang bei 22,2% der Patienten ein UE auf; für fünf davon (7,9%) wurde ein SUE berichtet. Keines der berichteten UE wurde als therapieassoziiert eingestuft; es gab auch keine UE, die zum Therapieabbruch führten.

In keiner der Studien zu Albutrepenonacog alfa traten bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt Infektionen an der Einstichstelle bzw. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen auf.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar.

Kinder im Alter von <12 Jahren

Historischer Vergleich:

Während der Teilnahme an Studie CSL654_3002 berichteten insgesamt 96,3% der Patienten UE, die alle nicht als therapieassoziiert eingestuft wurden. Vier Patienten (14,8%) erlitten SUE (Arthralgie, Fraktur des Unterarms, Leistenschmerzen, Kopfverletzung, Zungenverletzung). Behandlungsabbrüche infolge von UE gab es nicht. Für die in den Studien CSL654_3003 und CSL654_5005 eingeschlossenen Kinder <12 Jahre liegen noch keine separaten Auswertungen vor. Insgesamt lässt sich dennoch feststellen, dass sich Albutrepenonacog alfa bei Kindern <12 Jahre als sicher und gut verträglich erwiesen hat.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE auch bei Kinder im Alter von <12 Jahren nicht erkennbar.

Fazit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erlaubt die Erstellung des Verträglichkeitsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte einer Therapie können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität von Patienten führen und somit zudem auch zu einer Verringerung der Therapietreue führen. Sie sind damit unmittelbar patientenrelevant. Insgesamt erwies sich Albutrepenonacog alfa in allen bislang durchgeführten klinischen Studien als sicher und gut verträglich. Die beobachteten UE sind aufgrund einer Behandlung in der vorliegenden Indikation vorhersehbar und waren überwiegend nicht therapieassoziiert. Im historischen Vergleich mit Eftrenonacog alfa sind auf Basis der verfügbaren Evidenz keine Rückschlüsse über eventuelle Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils möglich.

Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Historischer Vergleich:

Bei den Patienten in Studie CSL654_2004 und Studie CSL654_3001 wurden weder Hemmkörper gegen FIX noch Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa nachgewiesen und auch innerhalb der Extensionsstudie CSL654_3003 und der Beobachtungsstudie CSL654_5005, in die auch Kinder <12 Jahren eingeschlossen waren und für die beide bislang eine separate Auswertung nach Altersgruppen nicht verfügbar ist, traten keine entsprechenden Ereignisse auf. Alle durchgeführten Untersuchungen auf Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein waren negativ.

Auch in keiner der Studien zu Eftrenonacog alfa wurden Hemmkörper gegen FIX berichtet; zu Antikörpern gegen Eftrenonacog alfa gibt es keine verfügbaren Angaben.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Hemmkörpern und Antikörpern können keine relevanten Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Kinder im Alter von <12 Jahren

Historischer Vergleich:

In der Studie CSL654_3002 traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf. Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Hemmkörpern und Antikörpern nicht feststellbar.

Fazit für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Das Auftreten von Hemmkörpern und Empfindlichkeitsreaktionen stellt eine entscheidende Problematik in der Therapie von Hämophilie B-Patienten dar. Das immunogene Potenzial eines Blutgerinnungsfaktor-Produkts kann durch die Ausbildung von Antikörpern gegen den Blutgerinnungsfaktor oder Zellproteine der während des Herstellungsprozesses verwendeten Zelllinien entstehen. Daraus resultiert ein Risiko, schwere Immunreaktionen – bis hin zum anaphylaktischen Schock – zu entwickeln, die die weitere Behandlung mit einem Blutgerinnungsfaktor-Produkt erschweren oder unmöglich machen. In allen Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden innerhalb der Beobachtungszeit weder Hemmkörper noch Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa selbst oder gegen CHO-Wirtszellprotein berichtet. Auch in den Studien zu Eftrenonacog alfa wurden keine Hemmkörper beobachtet. Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Hemmkörpern und Antikörpern daher nicht feststellbar.

Mortalität

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Historischer Vergleich:

In den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 und CSL654_5005 verstarben keine Patienten. Ein erwachsener Patient in der Extensionsstudie CSL654_3003 verstarb infolge eines Unfalls; das Ereignis wurde nicht mit Albutrepenonacog alfa in Verbindung gebracht.

In den Studien zu Eftrenonacog alfa wurden keine Todesfälle berichtet.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse können daher keine relevanten Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Kinder im Alter von < 12 Jahren

Historischer Vergleich:

Sowohl in der Studie CSL654_3002 als auch unter den in der Extensionsstudie CSL654_3003 eingeschlossenen Kindern im Alter von < 12 Jahren gab es keine Todesfälle. Auch in der Studie CSL654_5005 verstarben keine Patienten.

In den Studien zu Eftrenonacog alfa wurden keine Todesfälle berichtet.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Mortalität nicht erkennbar.

Fazit für den Endpunkt Mortalität

Das Auftreten von Todesfällen ist ein objektiv beurteilbarer und patientenrelevanter Endpunkt. In allen Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden innerhalb der Beobachtungszeit keine Todesfälle berichtet, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen; auf Basis der vorliegenden Evidenz ergibt sich kein Unterschied im Vergleich zu Eftrenonacog alfa. Es ist anzumerken, dass die hier dargestellten klinischen Studien nicht darauf ausgelegt waren, die Mortalität zu untersuchen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

Hämophilie B ist eine unheilbare Erkrankung, die einer lebenslangen Therapie durch FIX-Substitution bedarf. Dabei ist das Ziel einer Therapie die Verhütung und Behandlung von Blutungen und daraus resultierenden Komplikationen und Folgeschäden. Durch die Therapie sollen zudem die gewohnte Lebensqualität und ein normales soziales Leben ermöglicht werden (5, 13). Die obersten Ziele bei der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Blutgerinnungsfaktor-Produkten sind daher eine verlängerte Halbwertszeit im Blut, Sicherheit und eine gute Verträglichkeit bei gleichzeitig optimalem Schutz vor Blutungen. Es besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an langwirksamen Therapieoptionen, die längere Dosierungsintervalle ermöglichen.

Die Verabreichung eines Blutgerinnungsfaktor-Präparats erfolgt entweder durch den Arzt im medizinischen Umfeld oder durch den Patienten oder Angehörige im häuslichen Umfeld in der Heimselbstbehandlung. Diese intravenösen Injektionen sind zeitaufwendig und stellen eine große Belastung für die Patienten bzw. deren Eltern dar (20). Für Hämophilie-Patienten und Eltern von Kindern mit Hämophilie steht bei der Therapie daher insbesondere die Verringerung der Behandlungslast durch weniger häufige Infektionen im Vordergrund. Der Wunsch nach einer Reduktion der Anwendungshäufigkeit ist bei den Patienten zum Teil so stark ausgeprägt, dass diese geringfügig häufigere Blutungen bei gleichzeitig reduzierter Applikationsfrequenz in Kauf nehmen würden (114). Die hohe Patientenrelevanz einer möglichst geringen Anzahl an Injektionen konnte in verschiedenen empirischen Patientenpräferenzhebungen aufgezeigt werden (115-117). Hierbei wurde die Anzahl der zur effektiven Prophylaxe benötigten Injektionen zum Teil als wichtigstes Kriterium für die Therapieentscheidung identifiziert. Durch eine Verkürzung der Behandlungsfrequenz verringert sich zusätzlich auch das applikationsbedingte Infektions- und Thromboserisiko. Gerade für bestimmte Patientenpopulationen wie Kleinkinder, Kinder, nicht mobile bzw. pflegebedürftige Patienten oder Patienten mit Venenzugangsproblemen ist dies ein deutlicher Vorteil.

Albutrepenonacog alfa ist ein langwirksames, rekombinantes FIX-Konzentrat mit einem günstigen Sicherheitsprofil und einer sehr guten Wirksamkeit. Die Verlängerung der Halbwertszeit durch die genetische Fusion mit Albumin führt zu einem sehr gut verträglichen Molekül mit niedrig immunogenem Potenzial (118). Albutrepenonacog alfa wurde als FIX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit explizit zur Deckung des vorstehend geschilderten therapeutischen Bedarfs entwickelt und trägt seit der Marktzulassung im Jahr 2016 in der praktischen Anwendung innerhalb der deutschen Versorgungsrealität täglich in signifikantem Ausmaß zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs bei.

Angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungsstudien wird im vorliegenden Dossier die verfügbare Evidenz zu Albutrepenonacog alfa den Resultaten der zVT Eftrenonacog alfa mit Hilfe eines historischen Vergleichs gegenüber gestellt. Dieser wird zur Verbesserung der Evidenzqualität in den grundlegenden patientenrelevanten Endpunkten Annualisierte Blutungsrate und Faktorverbrauch in der Prophylaxe durch einen Vergleich mittels MAIC-Analyse ergänzt.

Die **Annualisierten Blutungsraten** spiegeln die Wirksamkeit einer FIX-Substitutionstherapie wider. Das Auftreten von Blutungen und/oder die dadurch verursachten gesundheitlichen (Langzeit-)Schäden werden direkt vom Patienten wahrgenommen und sind demnach patientenrelevante Parameter. Für eine Einordnung der Ergebnisse zu spontanen Blutungen ist wichtig, den Unterschied zwischen „echten“ spontanen (also ohne unmittelbar erkennbare Ursache auftretenden) Blutungsereignissen und „aktivitätsgetriebenen“ (also z. B. durch eine Verletzung, etwa bei sportlicher Betätigung auftretenden) Blutungsereignissen im Auge zu behalten. Letztere nehmen altersabhängig vor allem bei jüngeren Patienten und Kindern, aber auch bei Patienten mit individuell geringerer Neigung zu vorsichtigem Aktivitätsverhalten einen großen Anteil an den auftretenden Blutungen ein; und nicht immer kann bei der Dokumentation durch die behandelnden Ärzte eine saubere Unterscheidung zwischen den

beiden Formen erfolgen, weshalb die Zahlen zu Spontanblutungen oft auch „aktivitätsgetriebene“ Ereignisse mit enthalten. Dennoch bilden Zahlen zu Spontanblutungen das Auftreten von Blutungsereignissen unter einer Prophylaxebehandlung und damit deren Wirksamkeit am zuverlässigsten ab. Gesamtblutungsraten umfassen alle während einer Behandlung aufgetretenen Blutungsereignisse unabhängig von deren Ursache und beinhalten damit immer auch Ereignisse, die durch eine Prophylaxebehandlung gar nicht beeinflusst werden können. Dieser Unterschied zwischen den Blutungsraten (spontan ↔ gesamt) spielt eine umso größere Rolle, je jünger die betrachteten Patienten sind; mit der Konsequenz, dass bei Kindern <12 Jahre, solange eine Adjustierung der beobachteten Werte nach Faktoren wie der körperlichen Aktivität nicht durchgeführt werden kann, die Ergebnisse zur Spontanblutungsrate gegenüber denen zur Gesamtblutungsrate eine deutlich höhere Aussagekraft aufweisen.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse für Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahren zeigt sich im Vergleich mit der zVT Eftrenonacog alfa ein deutlicher Vorteil für eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa. Dies ergab sowohl der historische Vergleich als auch die MAIC-Analyse, und zwar sowohl für die annualisierten Spontanblutungsraten als auch für die Gesamtblutungsraten. In der Bedarfsbehandlung zeigte sich, dass Albutrepenonacog alfa bei jugendlichen und erwachsenen Patienten ≥ 12 Jahre einen langanhaltenden Schutz vor Folgeblutungen gewährleistet. Der historische Vergleich mit Eftrenonacog alfa erbrachte hier keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten. Bei Kindern <12 Jahren zeigen die Ergebnisse aus historischem Vergleich und MAIC-Analyse, dass Albutrepenonacog alfa in der Prophylaxe einen im Vergleich mit Eftrenonacog alfa mindestens gleichwertigen Schutz vor Blutungen bietet. Es ergibt sich für Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahren eine gemäß AM-NutzenV (10) deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für diesen Endpunkt bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ≥ 12 Jahren in der Prophylaxe als **beträchtlich** eingestuft. Bei der Bedarfsbehandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten ≥ 12 Jahre erbrachte der historische Vergleich mit Eftrenonacog alfa keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten; in dieser Population wird daher in der Bedarfsbehandlung für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa abgeleitet. In der Prophylaxe bei Kindern <12 Jahre ergab sich hinsichtlich der für die Bewertung in dieser Altersgruppe besonders relevanten Spontanblutungsrate kein Unterschied zwischen Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa und auch aus dem Resultat hinsichtlich der Gesamtblutungsrate lässt sich keine klare Aussage hinsichtlich einer Überlegenheit eines der beiden Präparate ziehen. Bei Kindern <12 Jahre kann somit für den Endpunkt Annualisierte Blutungsrate kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Basis der im vorliegenden Dossier beschriebenen Ergebnisse zum historischen Vergleich besteht beim **Faktorverbrauch** an Albutrepenonacog alfa gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa in allen untersuchten Altersgruppen ein signifikanter Vorteil; ein Eindruck, der bei den Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre angesichts der signifikanten Ergebnisse der MAIC-Analyse noch unterstrichen werden kann. Dieses Resultat fällt umso schwerer ins Gewicht, da

zum Endpunkt Annualisierte Blutungsrate bereits gezeigt werden konnte, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa Blutungen auch zuverlässiger bzw. mit vergleichbarer Zuverlässigkeit (je nach Altersgruppe der betrachteten Patienten) verhindert werden als mit Eftrenonacog alfa. Dieser Vorteil wird also zusätzlich auch noch unter geringerem Einsatz von Faktorpräparat ermöglicht. Insbesondere unter Berücksichtigung der gemäß Fachinformation von Albutrepenonacog alfa eingeräumten Freiheiten hinsichtlich der optimalen Dosierung wirkt sich der Faktorverbrauch auch in der Praxis direkt auf die Behandlungsintervalle aus und ist somit im Rahmen der Therapie für die Patienten ein hochgradig relevanter Aspekt: die Verabreichung eines Blutgerinnungsfaktor-Präparats erfolgt intravenös; je höher die erforderliche Verabreichungsfrequenz ist, umso größer ist folglich die Behandlungsbelastung, die dies für die Patienten bzw. deren Eltern darstellt. Diese Therapielast kann zu einer verzögerten Initiierung einer Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) oder schlimmstenfalls einer Nichteinhaltung des vorgeschriebenen Behandlungsschemas führen (21, 22). Dadurch steigt das Risiko, dass verstärkt Blutungen auftreten und ein nachhaltiger Therapieerfolg ist gefährdet. Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen (23-26). Die Verbesserung der Therapietreue hat direkten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung. Durch die höheren Talspiegel zwischen den Dosen kann die Blutungskontrolle weiter verbessert werden (119). Daher haben halbwertszeitverlängerte FIX-Therapien das Potenzial, die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen, was auch in klinischen Studien belegt werden konnte (99, 120). Darüber hinaus wurde in einer kanadischen Erhebung die Verbesserung der Lebensqualität als der häufigste Grund für den Wechsel zu einem halbwertszeitverlängerten Präparat angegeben (121). In einer Auswertung deutscher versorgungsnaher Daten unter Einbezug von 24 Hämophiliezentren und 81 Patienten war die Anwendung von Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu früheren Therapien mit (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten mit einer deutlichen Verringerung sowohl der Blutungsraten als auch des Verbrauchs an Substitutionsfaktor verbunden (122). Die durchschnittliche jährliche Blutungsrate konnte bei einem Therapiewechsel auf Albutrepenonacog alfa im Vergleich zur Vortherapie um 88% (von 2,6 auf 0,3) reduziert werden. Gleichzeitig wurde der Anteil an blutungsfreien Patienten um mehr als das Dreifache (von 24% auf 81%) erhöht. Die durchschnittliche wöchentliche Einnahme von FIX war mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu früheren (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten um ca. 46% niedriger (44 I.E./kg/Woche bzw. 82 I.E./kg/Woche) (122). Vor diesem Hintergrund ergibt sich im Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe angesichts der ermittelten Vorteile gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa, einem ebenfalls halbwertszeitverlängerten FIX-Präparat, für die Patienten gemäß AM-NutzenV (10) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für alle berichteten Patientenpopulationen für diesen Endpunkt als **beträchtlich** eingestuft.

Im Rahmen der **Pharmakokinetik** wurden unter anderem die Wiederfindungsrate und die Halbwertszeit erfasst. Während sich hinsichtlich dieses Endpunkts aus einer aktuellen Publikation zu einer Untersuchung, in der PK-Profile halbwertszeitverlängerter FIX-Präparate *in silico* miteinander verglichen wurden, deutliche Vorteile von Albutrepenonacog alfa

gegenüber Eftrenonacog alfa ableiten lassen (113), erwiesen sich die Resultate der im vorliegenden historischen Vergleich ausgewerteten Studien sämtlich als nicht miteinander vergleichbar. Auf Basis der im vorliegenden Dossier untersuchten Studienergebnisse zu beiden Präparaten lassen sich somit keine Aussagen zum Zusatznutzen treffen. Für den Endpunkt Pharmakokinetik kann für alle berichteten Patientenpopulationen kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die **Behandlung von Blutungen** ist ein elementares Ziel bei der Therapie von Hämophilie B. Im historischen Vergleich zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa zeigte sich zusammenfassend über alle Altersgruppen kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl an benötigten Infusionen für die Behandlung aufgetretener Blutungen. Demzufolge wird für diesen Endpunkt für alle berichteten Patientenpopulationen kein Zusatznutzen abgeleitet.

Albutrepenonacog alfa wies in allen hier dargestellten Studien ein gutes Verträglichkeitsprofil sowie ein geringes Potenzial für immunogene Reaktionen auf. Bezüglich der weiteren im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der relevanten Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse, Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern und Mortalität ist auf Grundlage der verfügbaren Evidenz jedoch keine Über- oder Unterlegenheit von Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa festzustellen. Insgesamt wird für die genannten Endpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet.

Eine Zusammenfassung der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens in Bezug auf die einzelnen Endpunkte ist nachfolgend in Tabelle 4-98 dargestellt.

Tabelle 4-98: Übersicht über die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa auf Grundlage der einzelnen Endpunkte

Endpunkt	Patientenpopulation	Ausmaß des Zusatznutzens
Annualisierte Blutungsrate (Spontanblutungsrate und Gesamtblutungsrate) in der Prophylaxe	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Beträchtlich
	Kinder im Alter von < 12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Annualisierte Blutungsrate (Spontanblutungsrate und Gesamtblutungsrate) in der Bedarfsbehandlung	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Faktorverbrauch in der Prophylaxe	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Beträchtlich
	Kinder im Alter von < 12 Jahren	Beträchtlich
Pharmakokinetik	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Kein Zusatznutzen
	Kinder im Alter von < 12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Behandlung von Blutungen	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	Patientenpopulation	Ausmaß des Zusatznutzens
	Kinder im Alter von <12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Kein Zusatznutzen
	Kinder im Alter von <12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Kein Zusatznutzen
	Kinder im Alter von <12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Kein Zusatznutzen
	Kinder im Alter von <12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Mortalität	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren	Kein Zusatznutzen
	Kinder im Alter von <12 Jahren	Kein Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa wurde die bestverfügbare Evidenz in Form der Zulassungs- und weiterführender Studien sowie eines deskriptiven historischen Vergleichs mit der vorliegenden Evidenz zur zVT Eftrenonacog alfa, in zentralen patientenrelevanten Endpunkten validiert durch die Ergebnisse einer MAIC-Analyse, dargelegt und für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen. Auf Basis der vorgelegten Evidenz in der Therapie der Hämophilie B lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten. Eine zentrale Rolle kommt bei dieser Einschätzung den Ergebnissen zu den Endpunkten **Annualisierte Blutungsrate** und **Faktorverbrauch in der Prophylaxe** zu. Die in der Therapie der Hämophilie B gerade mit plasmatischen oder (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten nach wie vor üblichen mehrmals wöchentlichen Applikationsfrequenzen bringen auch eine psychische Belastung für die Patienten bzw. deren Eltern oder Betreuer mit sich. Gerade Kinder empfinden die für die Behandlung erforderlichen Injektionen meist als sehr schmerzhaft. Diese Therapielast kann zu einer verzögerten Initiierung einer Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) oder schlimmstenfalls einer Nichteinhaltung des vorgeschriebenen Behandlungsschemas führen (21, 22). Dadurch steigt das Risiko, dass verstärkt Blutungen auftreten und ein nachhaltiger Therapieerfolg ist gefährdet. Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen (23-26). Die Verbesserung der Therapietreue hat direkten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung. Albutrepenonacog alfa ermöglichte als erstes langwirksames FIX-Präparat längere Dosierungsintervalle von mittlerweile mehr als 14 Tagen bei guter Wirksamkeit und Sicherheit. In einer Auswertung deutscher versorgungsnaher Daten unter Einbezug von 24 Hämophiliezentren und 81 Patienten zeigte sich, dass die Anwendung von Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu früheren Therapien mit (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten mit einer deutlichen Verringerung sowohl der Blutungsraten als auch des Verbrauchs an Substitutionsfaktor verbunden ist (122). Die durchschnittliche jährliche Blutungsrate konnte bei einem Therapiewechsel auf Albutrepenonacog alfa im Vergleich zur Vortherapie um 88% (von 2,6 auf 0,3) reduziert

werden. Gleichzeitig wurde der Anteil an blutungsfreien Patienten um mehr als das Dreifache (von 24% auf 81%) erhöht. Die durchschnittliche wöchentliche Einnahme von FIX war mit Albutreponacog alfa im Vergleich zu früheren (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten um ca. 46% niedriger (44 I.E./kg/Woche bzw. 82 I.E./kg/Woche) (122). Die Reduktion der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion sowie die Reduktion der erforderlichen Injektionen wirken sich, in Anbetracht der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie und den mit der Behandlung verbundenen Belastungen und Nebenwirkungen, positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Durch den niedrigeren Verbrauch an FIX-Konzentraten, den verbesserten Blutungsschutz und aufgrund der damit verbundenen Reduktion von kostenintensiven blutungsbedingten Behandlungen (123) und der daraus abgeleiteten Verringerung von langfristigen und irreversiblen Gelenkschäden (Arthropathien) können Kostenvorteile für das Gesundheitssystem entstehen (122, 124). Die in den genannten Endpunkten gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa, einem ebenfalls halbwertszeitverlängerten FIX-Präparat, beobachteten Ergebnisse zeigen, dass unter Albutreponacog alfa Blutungen zuverlässiger bzw. (bei Patienten <12 Jahre) mindestens gleich zuverlässig prophylaktisch verhindert werden, und zwar in allen betrachteten Altersgruppen unter geringerem Einsatz von Faktorpräparat. Aus den hier genannten Gründen ist das Ausmaß des Zusatznutzens daher mindestens als **beträchtlich** einzuschätzen.

Die Therapie und Prophylaxe von Blutungen aller Hämophilie B-Patienten erfolgt durch eine Substitutionstherapie mit FIX-Präparaten, unabhängig von Alter und Schwere der Erkrankung. Der Zusatznutzen von Albutreponacog alfa wird daher für die gesamte Patientengruppe der substituionspflichtigen Hämophilie B-Patienten beansprucht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Substitutionspflichtige Hämophilie B-Patienten	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Die Notwendigkeit der Durchführung eines historischen Vergleichs in der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich unmittelbar aus der Studienlage sowohl auf Seiten des zbAM Albutrepenonacog alfa als auch allgemein auf dem Gebiet der Zulassung von FIX-Präparaten und folglich auch für die zVT Eftrenonacog alfa. Die Gründe hierfür werden nachfolgend in Abschnitt 4.5.2 näher erläutert.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Grundsätzlich werden auch bei seltenen Erkrankungen (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien prinzipiell als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (11). Der Durchführung einer kontrollierten Studie in einer sehr seltenen Erkrankung wie der Hämophilie B im stehen allerdings grundlegende praktische Probleme und ethische Bedenken im Wege (vgl. Abschnitt 4.2.2). Auch die EMA-Leitlinie für neue FIX-Präparate fordert angesichts solcher grundsätzlicher Bedenken weder explizit noch implizit die Durchführung vergleichender Studien (4).

In der Konsequenz handelt es sich bei der klinischen Evidenz zu FIX-Präparaten nahezu ausnahmslos um nicht-vergleichende Studien. Aufgrund dieser Ausgangslage auf Seiten von zbAM und zVT ist die Quantifizierung des Zusatznutzens alleine anhand der Zulassungsstudien nicht möglich. Um den Nutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zVT im Indikationsgebiet dennoch zu ermitteln und darzustellen, wird im vorliegenden Dossier ein historischer Vergleich mit klinischen Daten zu Eftrenonacog alfa durchgeführt. Für diesen „naiven“ indirekten Vergleich werden Studien zu Eftrenonacog alfa identifiziert und selektiert, die im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa hinreichend ähnlich sind (vgl. Abschnitt 4.2.2). Der historische Vergleich wird in zentralen patientenrelevanten Endpunkten durch die Ergebnisse einer MAIC-Analyse unterstützend ergänzt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. CSL Behring. Fachinformation IDELVION. Stand Februar. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021. Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6. In Kraft getreten am 28. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf. [Zugriff am: 07.09.2021]
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2021. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf. [Zugriff am: 26.02.2021]
4. European Medicines Agency (EMA). DRAFT UNDER REVISION - Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev 2 Corr 1. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf. [Zugriff am: 16.08.2021]
5. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-

Ordner/MuE/Querschnitts-
Leitlinien BAEK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten -
Gesamtnovelle 2020.pdf. [Zugriff am: 20.07.2021]

6. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*. 2011;17(6):849-53.
7. Fischer K. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. *Blood Transfus.* 2012;10(2):169-73.
8. Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(6):537-49.
9. Phillipppo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-11.
10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Berichte - Nr. 241: Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. 2014. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf?rev=187565. [Zugriff am: 16.08.2021]
12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009/ rev 2. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf. [Zugriff
13. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
14. Li-McLeod J, Xiong Y, Ito D, Epstein J. The incidence and impact of intracranial hemorrhages within a hemophilia and non-hemophilia population. 2013. XXIV. [Zugriff am: 20.01.2016]
15. Magistris F, Bazak S, Martin J. Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *MUMJ*. 2013;10(1):15-22.
16. Morales G, Matute E, O'Callaghan ET, Murray J, Tlacuilo-Parra A. Visuo-perceptual sequelae in children with hemophilia and intracranial hemorrhage. *Transl Pediatr*. 2015;4(1):45-56.
17. Zanon E, Manara R, Milan M, Brandolin B, Mapelli D, Mardari R, et al. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thromb Res*. 2014;134(4):851-5.
18. Godoy DA, Pinero G, Di Napoli M. Predicting mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage: can modification to original score improve the prediction? *Stroke*. 2006;37(4):1038-44.
19. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007;110(3):815-25.

20. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(4):392-6.
21. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008;14(5):931-8.
22. Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, de Moerloose P, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia*. 2007;13(5):473-9.
23. Ar MC, Balkan C, Kavakli K. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. *Turk J Haematol*. 2019;36(3):141-54.
24. Djambas Khayat C. Once-weekly prophylactic dosing of recombinant factor IX improves adherence in hemophilia B. *J Blood Med*. 2016;7:275-82.
25. Gater A, Thomson TA, Strandberg-Larsen M. Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. *Thromb Haemost*. 2011;106(3):398-404.
26. Oldenburg J, Dolan G, Lemm G. Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia*. 2009;15 Suppl 1:2-7.
27. 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.
28. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC). The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX. 2010. Verfügbar unter: <https://www.ahcdc.ca/storage/files/inhibitorguide2010.pdf>. [Zugriff am: 17.08.2021]
29. European Parliament and the Council of the European Union. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. 2001.
30. Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland Bd. 2009;88.
31. Signorovitch JE, Wu EQ, Andrew PY, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45.
32. ClinicalTrials.gov. NCT01361126 - Titel: A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B. 2016. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126>. [Zugriff am: 23.07.2021]
33. Ictrp. NCT01361126 - Titel: A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B. 2017. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01361126>. [Zugriff am: 09.08.2021]
34. European Medicines Agency (EMA). CSL654_2004 Clinical Study Protocol Amendment No. 1: A Phase I/II Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
35. European Medicines Agency (EMA). CSL654_2004 Clinical Study Protocol Amendment No. 2: A Phase I/II Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects

- with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
36. European Medicines Agency (EMA). CSL654_2004 Clinical Study Protocol: A Phase I/II Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
37. European Medicines Agency (EMA). CSL654_2004 Clinical Study Report: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
38. European Medicines Agency (EMA). CSL654_2004 Statistical Analysis Plan: A Phase I/II Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
39. European Medicines Agency (EMA). CSL654_2004 Subject Case Report Form Version 1. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff
40. ClinicalTrials.gov. NCT01496274 - Titel: A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. 2016. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496274>. [Zugriff am: 23.07.2021]
41. E. U. Clinical Trials Register. 2011-002415-28 - Titel: A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002415-28. [Zugriff am: 23.07.2021]
42. Ictrp. EUCTR2011-002415-28-DE - Titel: A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Patients with Hemophilia B. 2015. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002415-28-DE>. [Zugriff am: 09.08.2021]
43. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3001 Clinical Study Report: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
44. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3001 Clinical Study Protocol: A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
45. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3001 Statistical Analysis Plan: A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]

46. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3001 Clinical Study Protocol: Amendment No. 3: A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
47. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3001 Clinical Study Protocol: Amendment No. 2: A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
48. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3001 Clinical Study Protocol: Amendment No. 1: A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
49. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3001 Blank Case Report Forms Version 12. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
50. ClinicalTrials.gov. NCT01662531 - Titel: A Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Children With Hemophilia B. 2016. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662531>. [Zugriff am: 23.07.2021]
51. E. U. Clinical Trials Register. 2011-006032-23 - Titel: A Phase III 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 [...]. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23. [Zugriff am: 23.07.2021]
52. Ictrp. EUCTR2011-006032-23-AT - Titel: A safety and Efficacy Study of a recombinant Factor IX in pediatric patients with severe Hemophilia B. 2014. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006032-23-AT>. [Zugriff am: 09.08.2021]
53. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3002 Clinical Study Protocol: A Phase III 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
54. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3002 Clinical Study Report: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
55. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3002 Statistical Analysis Plan: A Phase III 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]

56. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3002 Blank Case Report Forms Version 7. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
57. ClinicalTrials.gov. NCT02053792 - Titel: A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792>. [Zugriff am: 23.07.2021]
58. E. U. Clinical Trials Register. 2012-005489-37 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005489-37. [Zugriff am: 23.07.2021]
59. Ictrp. NCT02053792 - Titel: A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053792>. [Zugriff am: 09.08.2021]
60. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3003 Clinical Study Protocol: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
61. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3003 Statistical Analysis Plan: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
62. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3003 Blank Case Report Forms Version 6. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
63. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3003 Abbreviated Clinical Study Report: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
64. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3003 Clinical Study Protocol Amendment No. 1: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
65. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3003 Clinical Study Protocol Amendment No. 2: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
66. European Medicines Agency (EMA). CSL654_3003 Clinical Study Protocol Amendment No. 3: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
67. Ictrp. DRKS00015079 - Titel: A prospective, non-interventional study to investigate the effectiveness of a recombinant fusion protein linking coagulation Factor IX with recombinant albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00015079>. [Zugriff am: 09.08.2021]
68. ClinicalTrials.gov. NCT01027364 - Titel: Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B. 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027364>. [Zugriff am: 04.08.2021]
69. E. U. Clinical Trials Register. 2009-014295-21 - Titel: B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treat [...]. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21. [Zugriff am: 23.07.2021]
70. Ictrp. CTRI/2010/091/002949 - Titel: The study is to investigate the safety, pharmacokinetics (the determination of the concentration of the administered drug in blood over time), and efficacy (length of effect and duration of circulating) of recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in previously-treated subjects with hemophilia B. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002949>. [Zugriff am: 09.08.2021]
71. Ictrp. EUCTR2009-014295-21-SE - Titel: A clinical study involving people with severe haemophilia B to look at how safe an experimental replacement factor IX protein (known as rFIXFc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds. 2013. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014295-21-SE>. [Zugriff am: 09.08.2021]
72. Ictrp. NCT01027364 - Titel: Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364>. [Zugriff am: 09.08.2021]
73. European Medicines Agency (EMA). B-LONG: An Open-label, Multi-center Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects with Severe Hemophilia B. Clinical Study Report (Full, Final). Study Number: 998HB102. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
74. ClinicalTrials.gov. NCT01440946 - Titel: Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B. 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440946>. [Zugriff am: 04.08.2021]
75. E. U. Clinical Trials Register. 2011-003076-36 - Titel: Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in [...]. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36. [Zugriff am: 23.07.2021]
76. Ictrp. NCT01440946 - Titel: Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B.

2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946>. [Zugriff am: 09.08.2021]
77. European Medicines Agency (EMA). An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B. Clinical Study Report (Full, Final). Study Number: 9HB02PED (Kids B-LONG). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
78. ClinicalTrials.gov. NCT01425723 - Titel: Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B. 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425723>. [Zugriff am: 04.08.2021]
79. E. U. Clinical Trials Register. 2011-003075-11 - Titel: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes i [...]. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11. [Zugriff am: 23.07.2021]
80. Ictrp. CTRI/2012/05/002708 - Titel: To study the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc)in Haemophilia B patients. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002708>. [Zugriff am: 09.08.2021]
81. Ictrp. NCT01425723 - Titel: Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723>. [Zugriff am: 09.08.2021]
82. European Medicines Agency (EMA). An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. Clinical Study Report (Full, Interim). Study Number: 9HB01EXT (B-YOND). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>. [Zugriff am: 26.07.2021]
83. CSL Behring GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP (IDELVION®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 27.05.2016. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27_Modul4A_rIX-FP.pdf. [Zugriff am: 17.08.2021]
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. [Zugriff am: 17.08.2021]
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Albutrepenonacog alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4075/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.08.2021]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albutrepenonacog alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4345/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_ZD.pdf. [Zugriff am: 17.08.2021]
87. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 30.05.2016. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1539/2016-05-30_Modul4A_Eftrenonacog-alfa.pdf. [Zugriff am: 19.04.2020]
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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: Eftrenonacog alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf. [Zugriff am: 17.08.2021]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eftrenonacog alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf. [Zugriff am: 17.08.2021]
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eftrenonacog alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.08.2021]
91. 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 B2013.
92. Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia*. 2015;21(6):784-90.
93. 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.2014.
94. Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Negrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thrombosis Research*. 2020;188:85-9.
95. Negrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX

- with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016;22(4):e259-e66.
96. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016.
 97. 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 2015.
 98. Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children: Results of a phase 3 trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(4):659-68.
 99. von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. *Haemophilia*. 2019;25(1):45-53.
 100. CSL Behring. 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 (Report for Previously Treated Patients Only) 2019 14 March 2019.
 101. Kenet G, Chambost H, Male C, Halimeh S, Lambert T, Li Y, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2020;17.
 102. Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, et al. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1065-74.
 103. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(24):2313-23.
 104. Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, Kulkarni R, Barnowski C, Winding B, et al. Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(1):109-13.
 105. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology*. 2017;4(2):e75-e82.
 106. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia*. 2020.
 107. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perry DJ, Kulkarni R, et al. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(3):508-18.
 108. World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the management of hemophilia. 2005.

109. CSL Behring GmbH. Vergleich von Resultaten zu den Endpunkten Annualisierte Blutungsrate und Faktorverbrauch in der Propylaxe mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC). 2021.
110. CSL Behring. Eine prospektive, nichtinterventionelle Studie zur Beobachtung der Wirksamkeit eines rekombinanten Albumin-Fusionsproteins aus rekombinatem Blutgerinnungsfaktor IX und rekombinatem Albumin (rIX-FP) bei Patienten mit Hämophilie B. Interimanalyse 2020-10-26.2020.
111. Oldenburg J, Holzhauser S, Wenning S, Olivieri M, Pfrepper C. Real-world experience on the use of rIX-FP in patients with haemophilia B: Interim results from a prospective, non-interventional, post-market surveillance study in Germany. *Hämostaseologie*. 2021;41(S 01):P07-14.
112. CSL Behring. Eine prospektive, nichtinterventionelle Studie zur Beobachtung der Wirksamkeit eines rekombinanten Albumin-Fusionsproteins aus rekombinatem Blutgerinnungsfaktor IX und rekombinatem Albumin (rIX-FP) bei Patienten mit Hämophilie B. Beobachtungsplan Version 3.2018.
113. Preijers T, Bukkems LH, van Spengler M, Leebeek F, Cnossen M, Mathôt R. ABS130: In silico comparison of pharmacokinetic properties of three extended half-life factor IX concentrates. In: The Authors Haemophilia, editor. Virtual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2021; 02 February 2021; online: John Wiley & Sons Ltd; 2021. p. 90-1.
114. Naraine VS, Risebrough NA, Oh P, Blanchette VS, Lee S, Stain AM, et al. Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique. *Haemophilia*. 2002;8(2):112-20.
115. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1687-94.
116. Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia*. 2017;23(6):894-903.
117. Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. *Patient preference and adherence*. 2018;12:431.
118. Schulte S. Use of albumin fusion technology to prolong the half-life of recombinant factor VIIa. *Thromb Res*. 2008;122 Suppl 4:S14-9.
119. Berntorp E, Andersson NG, editors. Prophylaxis for hemophilia in the era of extended half-life factor VIII/factor IX products. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2016: Thieme Medical Publishers.
120. Wyrwich K, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia*. 2016;22(6):866-72.
121. Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S, et al. Switching to extended half-life products in Canada—preliminary data. *Haemophilia*. 2017;23(4):e365-e7.
122. Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. *Current medical research and opinion*. 2020;36(1):9-15.
123. Song J, Chamberlain C, Rokito A, Cammarota J, Ma E, Xu Y, et al. D6: Healthcare Resource Utilization and Costs Associated with Treatment of Acute Bleeding Events Among Patients with Hemophilia A in the United States. In: *Academy of Managed Care*

- Pharmacy, editor. AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting 2018; April 2018; Boston, MA: Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy; 2018. p. S34.
124. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Ärztebl Int. 2019;116(47):791-8.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-100 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach Albutrepenonacog alfa

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2021; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 14, 2021; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2021	
Zeitsegment	1991 bis Juni 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(h?emophilia B or christmas disease).mp. or exp Hemophilia B/	406
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	28194
3	(blood clotting factor 9 or factor IX).mp. or exp Factor IX/	324
4	2 and 3	43
5	1 or 4	429
6	(idelvion or albutrepenonacog or csl654 or csl 654 or csl-654 or rIX-FP or rIX FP).mp.	22
7	recombinan*.mp.	21910
8	factor IX.mp. or exp Factor IX/	296
9	albumin*.mp.	18682
10	albumin fusion protein.mp.	4
11	9 or 10	18682
12	7 and 8 and 11	19
13	6 or 12	22
14	5 and 13	20

Tabelle 4-101 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach Albutrepenonacog alfa

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® 1946 to July 20, 2021;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2021	
Zeitsegment	1946 bis 20. Juli 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hemophilia B/ or h?emophilia B.mp. or christmas disease.mp.	5447
2	(blood clotting factor 9 or factor IX).mp. or exp Factor IX/	7053
3	deficien*.mp. or exp Deficiency Diseases/	685763
4	2 and 3	1222
5	1 or 4	6005
6	(idelvion or albutrepenonacog or csl654 or csl 654 or csl-654 or rIX-FP or rIX FP).mp.	48
7	factor IX.mp. or exp Factor IX/	7052
8	exp Recombinant Fusion Proteins/ or exp Recombinant Proteins/ or recombinan*.mp.	520800
9	7 and 8	1331
10	exp Albumins/ or albumin.mp.	274194
11	albumin fusion protein.mp.	59
12	10 or 11	274194
13	9 and 12	72
14	6 or 13	78
15	5 and 14	58

Tabelle 4-102 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach Albutreponacog alfa

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2021 July 20	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2021	
Zeitsegment	1947 bis 20. Juli 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia B/ or h?emophilia B.mp. or christmas disease.mp.	10014
2	factor IX.mp. or exp blood clotting factor 9/	12484
3	deficien*.mp.	1088058
4	2 and 3	2899
5	1 or 4	11534
6	(idelvion or albutreponacog or csl654 or csl 654 or csl-654 or rIX-FP or rIX FP).mp.	266
7	exp hemophilia B/ or exp blood clotting factor 9/ or exp recombinant blood clotting factor 9/	16178
8	exp hybrid protein/	9076
9	factor IX.mp.	6977
10	recombinan*.mp. or exp recombinant protein/	653899
11	exp albumin/ or albumin.mp.	313029
12	albumin fusion protein.mp.	152
13	7 and 8	103
14	9 and 10	2052
15	11 or 12	313029
16	13 or 14	2079
17	15 and 16	214
18	6 or 17	330
19	5 and 18	271

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-103 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach Albutrepenonacog alfa

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2021; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 14, 2021; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2021	
Zeitsegment	1991 bis Juni 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(h?emophilia B or christmas disease).mp. or exp Hemophilia B/	406
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	28194
3	(blood clotting factor 9 or factor IX).mp. or exp Factor IX/	324
4	2 and 3	43
5	1 or 4	429
6	(idelvion or albutrepenonacog or csl654 or csl 654 or csl-654 or rIX-FP or rIX FP).mp.	22
7	recombinan*.mp.	21910
8	factor IX.mp. or exp Factor IX/	296
9	albumin*.mp.	18682
10	albumin fusion protein.mp.	4
11	9 or 10	18682
12	7 and 8 and 11	19
13	6 or 12	22
14	5 and 13	20

Tabelle 4-104 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach Albutrepenonacog alfa

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® 1946 to July 20, 2021;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2021	
Zeitsegment	1946 bis 20. Juli 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hemophilia B/ or h?emophilia B.mp. or christmas disease.mp.	5447
2	(blood clotting factor 9 or factor IX).mp. or exp Factor IX/	7053
3	deficien*.mp. or exp Deficiency Diseases/	685763
4	2 and 3	1222
5	1 or 4	6005
6	(idelvion or albutrepenonacog or csl654 or csl 654 or csl-654 or rIX-FP or rIX FP).mp.	48
7	factor IX.mp. or exp Factor IX/	7052
8	exp Recombinant Fusion Proteins/ or exp Recombinant Proteins/ or recombinan*.mp.	520800
9	7 and 8	1331
10	exp Albumins/ or albumin.mp.	274194
11	albumin fusion protein.mp.	59
12	10 or 11	274194
13	9 and 12	72
14	6 or 13	78
15	5 and 14	58

Tabelle 4-105 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach Albutrepenonacog alfa

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2021 July 20	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2021	
Zeitsegment	1947 bis 20. Juli 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia B/ or h?emophilia B.mp. or christmas disease.mp.	10014
2	factor IX.mp. or exp blood clotting factor 9/	12484
3	deficien*.mp.	1088058
4	2 and 3	2899
5	1 or 4	11534
6	(idelvion or albutrepenonacog or csl654 or csl 654 or csl-654 or rIX-FP or rIX FP).mp.	266
7	exp hemophilia B/ or exp blood clotting factor 9/ or exp recombinant blood clotting factor 9/	16178
8	exp hybrid protein/	9076
9	factor IX.mp.	6977
10	recombinan*.mp. or exp recombinant protein/	653899
11	exp albumin/ or albumin.mp.	313029
12	albumin fusion protein.mp.	152
13	7 and 8	103
14	9 and 10	2052
15	11 or 12	313029
16	13 or 14	2079
17	15 and 16	214
18	6 or 17	330
19	5 and 18	271

Tabelle 4-106 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach Eftrenonacog alfa

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2021; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 28, 2021; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.08.2021	
Zeitsegment	1991 bis Juni 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(h?emophilia B or christmas disease).mp. or exp Hemophilia B/	406
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	28194
3	(blood clotting factor 9 or factor IX).mp. or exp Factor IX/	324
4	2 and 3	43
5	1 or 4	429
6	(eftrenonacog or alprolix or rFIXFc or BIIB029).mp.	19
7	recombinan*.mp.	21911
8	factor IX.mp. or exp Factor IX/	296
9	immunoglobulin Fc fragment.mp. or exp Immunoglobulin Fc Fragments/	193
10	7 and 8	143
11	9 and 10	1
12	6 or 11	19
13	5 and 12	18

Tabelle 4-107 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach Eftrenonacog alfa

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® 1946 to August 02, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03. August 2021	
Zeitsegment	1947 bis 02 August 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hemophilia B/ or h?emophilia B.mp. or christmas disease.mp.	5452
2	deficien*.mp. or exp Deficiency Diseases/	686855
3	(blood clotting factor 9 or factor IX).mp. or exp Factor IX/	7058
4	2 and 3	1224
5	1 or 4	6010
6	(eftrenonacog or alprolix or rFIXFc or BIIB029).mp.	53
7	factor IX.mp. or exp Factor IX/	7057
8	exp Recombinant Fusion Proteins/ or exp Recombinant Proteins/ or recombinan*.mp.	521249
9	immunoglobulin Fc fragment.mp. or exp Immunoglobulin Fc Fragments/	12225
10	7 and 8	1334
11	9 and 10	35
12	6 or 11	70
13	5 and 12	61

Tabelle 4-108 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach Eftrenonacog alfa

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2021 July 30	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.08.2021	
Zeitsegment	1947 bis 30. Juli 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia B/ or h?emophilia B.mp. or christmas disease.mp.	10027
2	factor IX.mp. or exp blood clotting factor 9/	12499
3	deficien*.mp.	1088948
4	2 and 3	2902
5	1 or 4	11549
6	(eftrenonacog or alprolix or rFIXFc or BIIB029).mp.	326
7	exp hemophilia B/ or exp blood clotting factor 9/ or exp recombinant blood clotting factor 9/	16196
8	exp hybrid protein/	9131
9	factor IX.mp.	6983
10	recombinan*.mp. or exp recombinant protein/	654759
11	immunoglobulin Fc fragment.mp. or exp immunoglobulin Fc fragment/	5645
12	7 and 8	104
13	9 and 10	2054
14	12 or 13	2082
15	11 and 14	15
16	6 or 15	337
17	5 and 16	276

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-109 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov (Advanced Search)
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	23.07.2021
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR csl654 OR csl-654 OR csl 654 [Intervention/treatment] All Studies
Treffer	7 (all phases)

Tabelle 4-110 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.07.2021
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR csl654 OR csl-654 OR "csl 654"
Treffer	6

Tabelle 4-111 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	09.08.2021
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR csl654 OR csl-654 OR csl 654 [Intervention] All Studies
Treffer	31 Treffer für 8 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-112 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov (Advanced Search)
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	23.07.2021
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR csl654 OR csl-654 OR csl 654 [Intervention/treatment] All Studies
Treffer	7 (all phases)

Tabelle 4-113 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.07.2021
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR csl654 OR csl-654 OR "csl 654"
Treffer	6

Tabelle 4-114 (Anhang): Studienregistersuche nach Albutrepenonacog alfa in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	09.08.2021
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR csl654 OR csl-654 OR csl 654 [Intervention] All Studies
Treffer	31 Treffer für 8 Studien

Tabelle 4-115 (Anhang): Studienregistersuche nach Eftrenonacog alfa in Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov (Advanced Search)
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.08.2021
Suchstrategie	eftrenonacog OR alprolix OR rFIXFc OR BIIB029 [Intervention/treatment] All Studies
Trefferzahl	15 (all phases)

Tabelle 4-116 (Anhang): Studienregistersuche nach Eftrenonacog alfa in EU-CTR

Studienregister	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.08.2021
Suchstrategie	eftrenonacog OR alprolix OR rFIXFc OR BIIB029
Trefferzahl	5

Tabelle 4-117 (Anhang): Studienregistersuche nach Eftrenonacog alfa in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	09.08.2021
Suchstrategie	eftrenonacog OR alprolix OR rFIXFc OR BIIB029 All Studies
Trefferzahl	44 Treffer für 16 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Albutrepenonacog alfa:

Tabelle 4-118 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
[1]	Chhabra A.; Spurdin D.; Fogarty P.F.; Tortella B.J.; Rubinstein E.; Harris S.; Pleil A.M.; Mellor J.; De Courcy J.; Alvir J. 2020. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 31 (3):186-192	A1 Falsche Patientenpopulation

Eftrenonacog alfa:

Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Eftrenonacog alfa im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[1]	Chhabra A.; Spurdan D.; Fogarty P.F.; Tortella B.J.; Rubinstein E.; Harris S.; Pleil A.M.; Mellor J.; De Courcy J.; Alvir J. 2020. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. <i>Blood Coagulation and Fibrinolysis</i> , 31 (3):186-192	A1 Falsche Patientenpopulation
[2]	Sun H.; Yang M.; Poon M.-C.; Lee A.; Robinson K.S.; Sholzberg M.; Wu J.; Iorio A.; Blanchette V.; Carcao M.; Klaassen R.J.; Jackson S. 2021. Factor product utilization and health outcomes in patients with haemophilia A and B on extended half-life concentrates: A Canadian observational study of real-world outcomes. <i>Haemophilia</i> , (no pagination)	A5 Ungeeigneter Studientyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-120 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Albutreponacog alfa

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01233440	Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 23.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233440	A6 Unzureichende Behandlungsdauer
(2)	NCT02053792	A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792	A7 Keine Ergebnisse berichtet
(3)	NCT02546622	ATHN 2: Factor Switching Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622	A7 Keine Ergebnisse berichtet
(4)	NCT04108260	The Effectiveness of Recombinant Coagulation Factor IX With Recombinant Albumin (rIX-FP) in Severe Hemophilia B Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108260	A7 Keine Ergebnisse berichtet
EU-CTR			
(5)	2010-018477-38	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38	A6 Unzureichende Behandlungsdauer
(6)	2012-005489-37	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005489-37	A7 Keine Ergebnisse berichtet
(7)	2015-000563-14	GDT in Urgent Abdominal Surgery - A Clinical Randomized Trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000563-14	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
(8)	2018-003869-33	Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33	A7 Keine Ergebnisse berichtet
WHO ICTRP			
(9)	DRKS00015079	A prospective, non-interventional study to investigate the effectiveness of a recombinant fusion protein linking coagulation Factor IX with recombinant albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00015079	A7 Keine Ergebnisse berichtet
(10)	EUCTR2010-018477-38-DE	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018477-38-DE	A6 Unzureichende Behandlungsdauer
(11)	EUCTR2011-002415-28-DE	A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Patients with Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002415-28-DE	A7 Keine Ergebnisse berichtet
(12)	EUCTR2011-006032-23-AT	A safety and Efficacy Study of a recombinant Factor IX in pediatric patients with severe Hemophilia B. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006032-23-AT	A7 Keine Ergebnisse berichtet
(13)	EUCTR2015-000563-14-DK	Fluid optimization in urgent abdominal surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000563-14-DK	A1 Falsche Patientenpopulation
(14)	NCT01361126	A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01361126	A7 Keine Ergebnisse berichtet
(15)	NCT02053792	A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053792	A7 Keine Ergebnisse berichtet

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
(16)	NCT04108260	The Effectiveness of Recombinant Coagulation Factor IX With Recombinant Albumin (rIX-FP) in Severe Hemophilia B Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108260	A7 Keine Ergebnisse berichtet

Tabelle 4-121 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zu Eftrenonacog alfa

ClinicalTrials.gov			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[1]	NCT00716716	Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716716	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[2]	NCT02234310	Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Previously Untreated Males With Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234310	A1 Falsche Patientenpopulation
[3]	NCT02392156	Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[4]	NCT02546622	ATHN 2: Factor Switching Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[5]	NCT02796222	Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[6]	NCT03055611	A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[7]	NCT03075670	A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075670	A6 Unzureichende Behandlungsdauer
[8]	NCT03248141	Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141	A5 Ungeeigneter Studientyp
[9]	NCT03272568	Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568	A5 Ungeeigneter Studientyp
[10]	NCT03655340	A Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655340	A7 Keine Ergebnisse berichtet

[11]	NCT03901755	An International Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901755	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[12]	NCT04590950	Dosage and PD Study of Eftrenonacog-alfa. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590950	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
EU-CTR			
[13]	2013-003629-27	An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously U [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27	A1 Falsche Patientenpopulation
[14]	2018-003869-33	Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.08.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
WHO ICTRP			
[15]	CTRI/2010/091/002949	The study is to investigate the safety, pharmacokinetics (the determination of the concentration of the administered drug in blood over time), and efficacy (length of effect and duration of circulating) of recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in previously-treated subjects with hemophilia B. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002949	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[16]	CTRI/2012/05/002708	To study the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in Haemophilia B patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002708	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[17]	EUCTR2009-014295-21-SE	A clinical study involving people with severe haemophilia B to look at how safe an experimental replacement factor IX protein (known as rFIXFc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014295-21-SE	A7 Keine Ergebnisse berichtet

[18]	EUCTR2013-003629-27-IE	A clinical study involving previously untreated patients with haemophilia B to look at how safe an experimental replacement factor IX protein (known as rFIXFc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003629-27-IE	A1 Falsche Patientenpopulation
[19]	NCT00716716	Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716716	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[20]	NCT01027364	Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[21]	NCT01425723	Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[22]	NCT01440946	Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[23]	NCT02234310	Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Previously Untreated Males With Severe Hemophilia B. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310	A1 Falsche Patientenpopulation
[24]	NCT02392156	Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[25]	NCT03055611	A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055611	A7 Keine Ergebnisse berichtet

[26]	NCT03075670	A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[27]	NCT03272568	Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272568	A5 Ungeeigneter Studientyp
[28]	NCT03655340	A Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655340	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[29]	NCT03901755	An International Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901755	A7 Keine Ergebnisse berichtet
[30]	NCT04590950	Dosage and PD Study of Eftrenonacog-alfa. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.08.2021]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590950	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_2004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit der intravenösen Infusion von Albutrepenonacog alfa in Patienten mit schwerer Hämophilie B. Bezüglich der Sicherheit wurden UE, Laborwerte sowie die Entwicklung von Hemmkörpern und Antikörpern als relevant erachtet. Sekundäre Fragestellungen betreffen die PK-Untersuchung und die Vermeidung von Blutungen während prophylaktischer Therapie.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multizentrische, offene, Phase-I/II-Studie mit zwei Behandlungsarmen (Prophylaxe und reine Bedarfsbehandlung) <u>Studienablauf:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode ≤30 Tage: Überprüfung der Einschlusskriterien • PK-Phase 7-14 Tage: Messung der FIX-Aktivität im Plasma nach Gabe einer Dosis Albutrepenonacog alfa • Behandlungsphase ≥20 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> – <u>Prophylaxe-Arm</u>: Prophylaxe alle 7 Tage (sofern notwendig während der Prophylaxe zusätzlich Bedarfsbehandlung von Blutungen) – <u>Bedarfsbehandlungs-Arm</u>: Bedarfsbehandlung von Blutungen (Kein vorgegebenes Zuteilungsverhältnis)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - männliche Patienten 12-65 Jahre - schwere Hämophilie B (FIX Aktivität $\leq 2\%$) - mindestens 150 vorangegangene ED gegenüber anderen FIX-Präparaten - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern und/oder Antikörpern gegen FIX-Präparate, keine Bildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern - unterzeichnete Einverständniserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Präparate oder Hamsterproteine - andere bekannte angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer FIX-Mangel - derzeit keine Behandlung mit intravenös verabreichten immunmodulierenden Medikamenten - Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ bei Screening - HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl $< 200/\text{mm}^3$ - Konzentration an AST oder ALT $> 5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs - Serumkreatinin $> 2 \times$ Obergrenze des Normalbereichs - bestätigte Thrombose innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Studienvisite - Lebensgefährdende Blutungsperiode oder größere Operation innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Studienvisite - Anwendung jedweder Prüfmedikation außer FIX-Präparaten innerhalb 4 Wochen vor erster Gabe von Albutrepenonacog alfa - entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die unter derzeitiger Bedarfsbehandlung weniger als 12 bzw. 6 behandlungsbedürftige Blutungsepisoden innerhalb der letzten 6 bzw. 3 Monate aufwiesen - geplanter größerer chirurgischer Eingriff während des Studienzeitraums - mutmaßliches Unvermögen (z. B. sprachlich oder psychisch) oder Unwille an der Studie mitzuwirken oder mangelnde Kooperation in der Vergangenheit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt in Bulgarien und Israel.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Prophylaxe:</u></p> <p>Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7 Tage bei einer Dosis von 15-35 I.E./kg Körpergewicht (oder nach Einschätzung des Prüfarztes).</p> <p>Eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>1\%$ zu erhalten.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u></p> <p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten gemäß den Richtlinien der WFH oder lokalen Standards berechnet und betrug ≥ 25 I.E./kg Körpergewicht.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p> <p><u>Pharmakokinetische Untersuchung:</u></p> <p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von therapieassoziierten UE während der Studie • Auftreten von Hemmkörpern gegen FIX • Auftreten von Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-t}, t_{1/2}, IR (Zeitfenster: 30 Minuten), Clearance • Anzahl der Blutungsepisoden bei Patienten mit Prophylaxe in der Per-Protocol-Population
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	Bis zu 22 Patienten geplant; 17 Patienten eingeschlossen.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Fallzahlplanung zur statistischen Absicherung der Ergebnisse
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war als offene Studie geplant. a) - c) Nicht verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Zielkriterien wurden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben. Es erfolgten separate Auswertungen für die beiden Studienarme.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es erfolgten separate Auswertungen für die beiden Studienarme.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Von 17 eingeschlossenen Patienten schlossen 15 Patienten die Studie wie geplant ab. a) Nicht zutreffend b) 17 Patienten c) 17 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zwei Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, um an einer weiteren Studie mit Albutrepenonacog alfa teilzunehmen.
14	Aufnahme/Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie dauerte vom 17.07.2011 bis 27.06.2012. Im Prophylaxe-Arm war betrug die Beobachtungszeit ca. 9-11 Monate, im Bedarfsbehandlungs-Arm ca. 4-6 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; CD4: Cluster of Differentiation 4; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; PK: Pharmakokinetik; t _{1/2} : Halbwertszeit; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFH: World Federation of Hemophilia		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

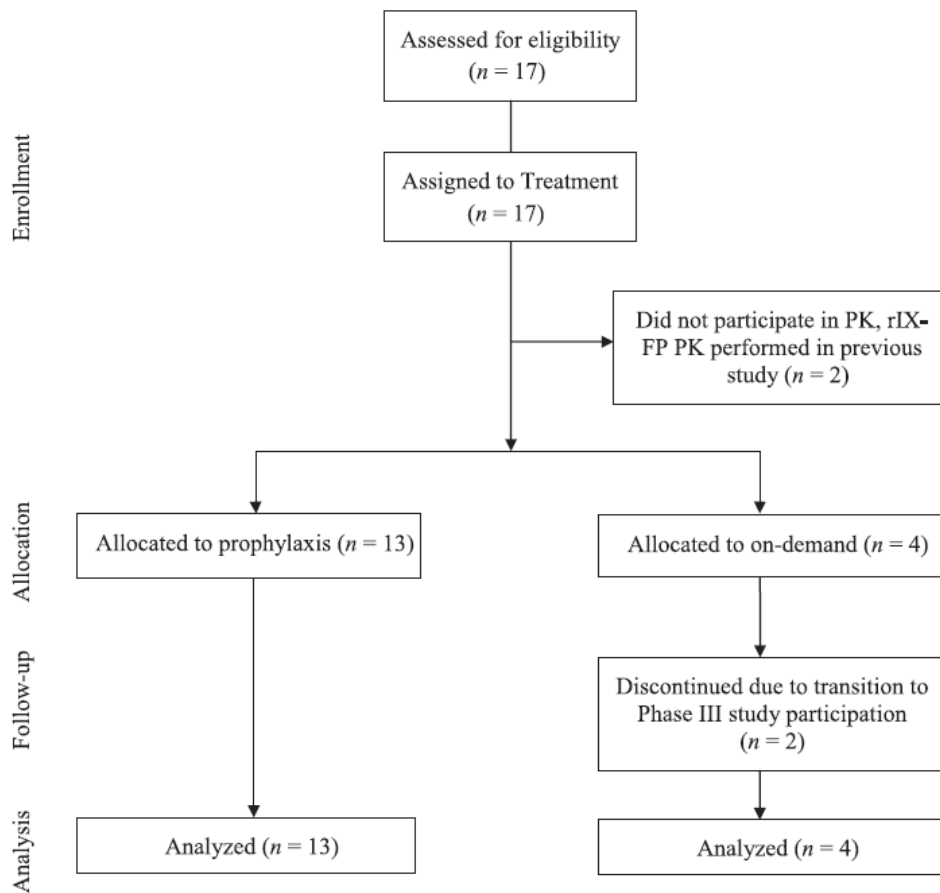


Abbildung 8: Flussdiagramm für Studie CSL654_2004

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa hinsichtlich der Prophylaxe von Blutungen und die Sicherheit von Albutrepenonacog alfa in Bezug auf die Bildung von Hemmkörpern gegen FIX in Patienten mit schwerer Hämophilie B.</p> <p>Sekundäre Fragestellungen betrafen die Untersuchung der PK und das Sicherheitsprofil von Albutrepenonacog alfa, das klinische Ansprechen auf Albutrepenonacog alfa bei der Behandlung von Blutungsepisoden in Patienten mit schwerer Hämophilie B und die Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa in der chirurgischen Prophylaxe im Rahmen einer chirurgischen Substudie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Prospektive, multizentrische, offene, Phase-II/III-Studie mit zwei Behandlungsarmen (prophylaktische Behandlung und reine Bedarfsbehandlung)</p> <p><u>Studienablauf:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode ≤1 Monat • PK-Phase <14 Tage • Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> – <u>Arm 1:</u> Prophylaxe alle 7 Tage (≥26-30 Wochen) gefolgt von Prophylaxe alle 7, 10 oder 14 Tage (≥30 Wochen/50 ED) (sofern notwendig während der Prophylaxe zusätzlich Bedarfsbehandlung von Blutungen) – <u>Arm 2:</u> Bedarfsbehandlung (26 Wochen) gefolgt von Prophylaxe alle 7 Tage (~26 Wochen) <p>Die Zuteilung in die Behandlungsarme erfolgte bei Patienten, die zuvor nicht an einer anderen Studie mit Albutrepenonacog alfa teilgenommen hatten, entsprechend ihrer vorangegangenen Therapie. Patienten, die bereits an einer Studie mit Albutrepenonacog alfa teilgenommen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hatten, erhielten prophylaktische Behandlung.</p> <p>Patienten mit einem geplanten chirurgischen Eingriff konnten an einer diesbezüglichen Substudie teilnehmen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden/Patienten	Patienten mit schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$), mindestens 12 Jahre alt, mit mindestens 150 vorangegangenen ED gegenüber einem anderen FIX-Präparat.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - männliche Patienten 12-65 Jahre - schwere Hämophilie B (FIX Aktivität $\leq 2\%$) - mindestens 150 vorangegangenen ED gegenüber anderen FIX-Präparaten - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern und/oder Antikörpern gegen FIX-Präparate, keine Bildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern - unterzeichnete Einverständniserklärung <p>Patienten im Bedarfsbehandlungs-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mindestens zwei spontane Blutungen in den vorhergegangenen 3-6 Monaten - Bereitschaft auf eine prophylaktische Behandlung zu wechseln. <p>Um in die chirurgische Substudie eingeschlossen zu werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Notwendigkeit für geplanten chirurgischen Eingriff - Bereitschaft an der Substudie teilzunehmen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Präparate oder Hamsterproteine - bekannte andere angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung - derzeit (zu Studienbeginn) keine Behandlung mit intravenös verabreichten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>immunmodulierenden Arzneimitteln</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenzahl <100.000/μl bei Screening - HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl <200/mm^3 - Konzentration an AST oder ALT >5× Obergrenze des Normalbereichs - Serumkreatinin >2× Obergrenze des Normalbereichs - Bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Studienvisite - lebensgefährdende Blutungsperiode 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 - nicht-Hämophilie-bedingte entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten - mutmaßliches Unvermögen (z. B. sprachlich oder psychisch) oder Unwille an der Studie mitzuwirken oder mangelnde Kooperation in der Vergangenheit <p>Patienten im Bedarfsbehandlungsarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktive Synovitis - routinemäßige Behandlung vor körperlicher Aktivität als präventive Maßnahme häufiger als zweimal monatlich
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Russland, Spanien, Tschechische Republik

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Prophylaxe:</u></p> <p>Albutrepenonacog alfa intravenös während der ersten Hälfte der Studie alle 7 Tage bei einer Dosis von 35-50 I.E./kg Körpergewicht; während der zweiten Hälfte der Studie war eine niedrigere Behandlungsfrequenz (alle 10 Tage oder 14 Tage) bei einer Dosis von 75 I.E./kg Körpergewicht möglich.</p> <p>Bei einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen war eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht möglich, um eine FIX-Aktivität $>1\%$ zu erhalten.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u></p> <p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde gemäß den Richtlinien der WFH und basierend auf dem PK-Profil des Patienten berechnet. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p> <p><u>Pharmakokinetische Untersuchung:</u></p> <p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 25, 50 oder 75 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p>
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Spontanblutungsrate im Bedarfsbehandlungsarm • Bildung von FIX-Antikörpern <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von therapieassoziierten UE während der Studie • Auftreten von Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa • Anzahl der notwendigen Infusionen zum Erreichen der Hämostase • Klinische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemäß der Einschätzung des Prüfarztes auf einer Ordinalskala</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbrauch von Albutrepenonacog alfa pro Monat während der Prophylaxe • IR nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa • $t_{1/2}$ einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa • AUC_{0-t} einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa • Clearance einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa • Annualisierte Spontanblutungsrate bei Patienten in Arm 1, die auf ein anderes Regime wechselten • Klinische hämostatische Wirksamkeit bei der chirurgischen Prophylaxe gemäß der Einschätzung des Prüfarztes/Operators auf einer Ordinalskala
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	63 Patienten, davon 40 Patienten mit prophylaktischer Behandlung und 23 Patienten mit reiner Bedarfsbehandlung.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Arm 1 (Prophylaxe):</u> Es wurde angestrebt mindestens 35 Patienten zu rekrutieren, um in der Studie insgesamt mehr als 50 Patienten beobachten zu können. Die angestrebte Anzahl von mindestens 50 Patienten basierte auf einer Empfehlung der Behörden, um auszuschließen zu können, dass mehr als 1/50 Patienten Hemmkörper gegen das Produkt zeigte.</p> <p><u>Arm 2 (Bedarfsbehandlung):</u> Die Fallzahl im Bedarfsbehandlungsarm wurde berechnet, um eine Überlegenheit der prophylaktischen Therapie gegenüber reiner Bedarfsbehandlung bezüglich der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>annualisierten Spontanblutungsrate zeigen zu können.</p> <p>Annahmen hierzu waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wahrscheinlichkeit für den einseitigen Fehler erster Art von <0,025 - Wahrscheinlichkeit für den Fehler zweiter Art von <0,05 - Verhältnis der annualisierten Spontanblutungsrate in der Prophylaxe vs. in der Bedarfsbehandlung von 0,25 - Variationskoeffizient des Verhältnisses von 1,2 <p>Aus diesen Annahmen ergab sich eine Fallzahl von mindestens 21 Patienten. Angestrebt waren 25 Patienten, um wenigstens 21 auswertbare Fälle zu erhalten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) - c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde zunächst ein Test bezüglich der 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. Andernfalls folgte ein Test für die Überlegenheit der prophylaktischen Behandlung gegenüber der reinen Bedarfsbehandlung bezüglich der annualisierten Spontanblutungsrate. Gemäß der Nullhypothese war das Verhältnis der Blutungsraten $\geq 0,5$ bei einem Fehler erster Art von $\alpha < 0,025$ (einseitig). Bei allen weiteren Analysen erfolgte keine Korrektur für Multiplizität. Die Zielkriterien wurden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben, ggf. inkl. 95%-Konfidenzintervallen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es erfolgte eine separate Auswertung für die verschiedenen Studienarme und Behandlungsregime.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend, 69 Patienten unterzeichneten die Einverständniserklärung und wurden bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. b) 63 Patienten c) 63 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In beiden Behandlungsarmen wurden alle eingeschlossenen Patienten für die Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit berücksichtigt. Insgesamt brachen acht Patienten die Studie vorzeitig ab: <ul style="list-style-type: none"> – Lost-To-Follow-up (N=3) – UE (N=2) – Rückzug der Einverständniserklärung (N=2) – Protokollverletzung (N=1) Für den Vergleich der Bedarfsbehandlung mit der prophylaktischen Behandlung konnten 19 der 23 Patienten im Bedarfsbehandlungsarm analysiert werden.
14	Aufnahme/Rekrutierung	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 16.01.2013 bis 05.10.2014. Im Prophylaxe-Arm betrug die Beobachtungszeit im Median ca. 20 Monate (Spanne: 1-28) und im Bedarfsbehandlungs-Arm ca. 14 Monaten (Spanne: 4-24).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; PK: Pharmakokinetik; t _{1/2} : Halbwertszeit; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFH: World Federation of Hemophilia		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

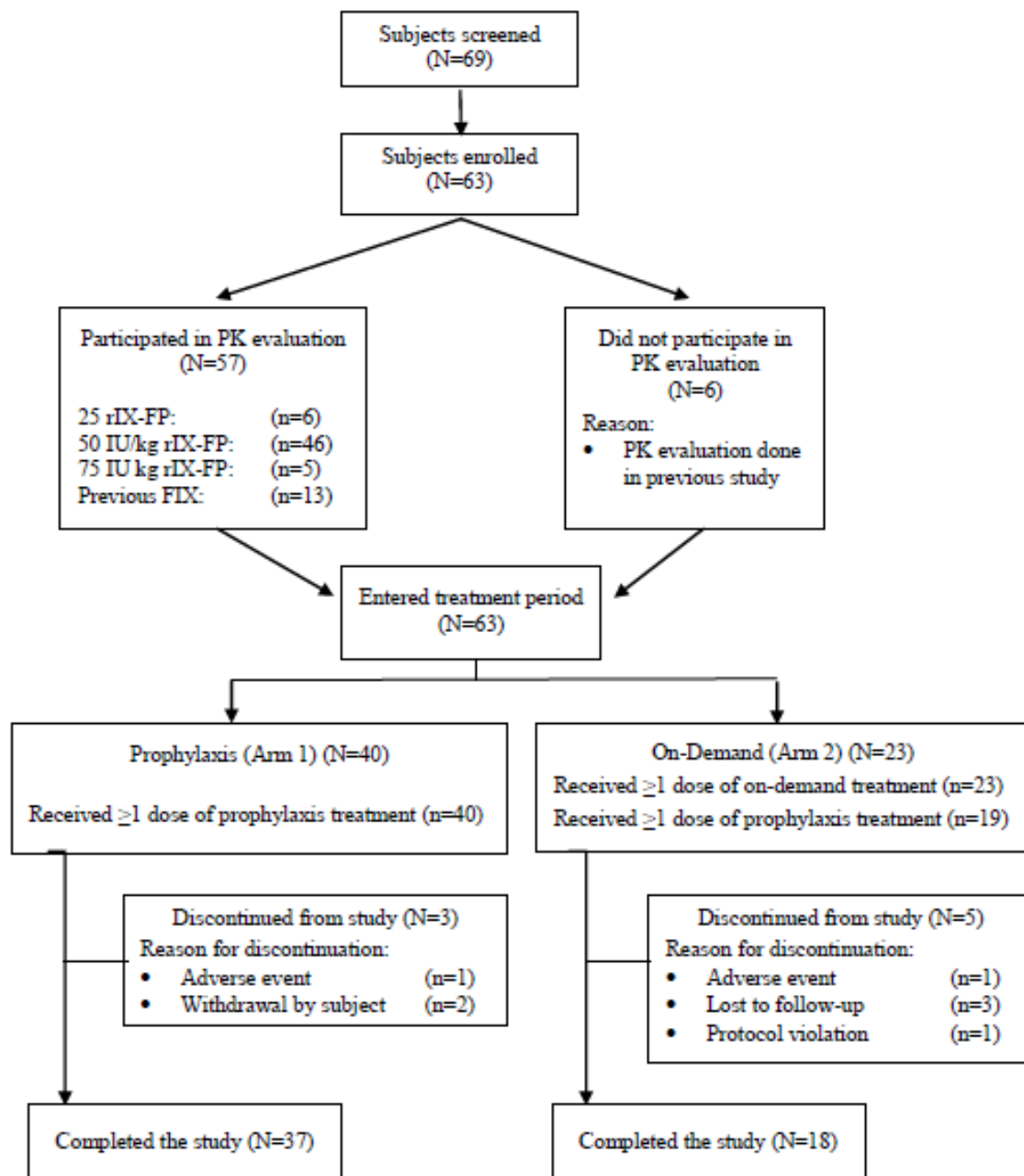


Abbildung 9: Flussdiagramm für Studie CSL654_3001

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primären Ziele der Studie waren die Untersuchung der PK einer einzelnen Dosis Albutrepenonacog alfa und die Untersuchung der Sicherheit von Albutrepenonacog alfa in Bezug auf die Bildung von Hemmkörpern gegen FIX in Patienten mit schwerer Hämophilie B. Sekundäre Fragestellungen betrafen die Untersuchung der Sicherheit auf Basis von UE und Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa sowie das klinische Ansprechen auf Albutrepenonacog alfa bei der Prophylaxe und der Behandlung von Blutungsepisoden.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multizentrische, offene, Phase-III-Studie mit einem Behandlungsarm. <u>Studienverlauf:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode <1 Monat • PK-Phase ≤14 Tage • Behandlungsphase ~11 Monate: Prophylaxe alle 7 Tage (sofern notwendig während der Prophylaxe zusätzlich Bedarfsbehandlung von Blutungen)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden/Patienten	Kinder <12 Jahre mit schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤2%), mit mindestens 150 vorangegangenen ED (Kinder >6 Jahre) bzw. mindestens 50 vorangegangenen ED (Kinder ≤6 Jahre) gegenüber einem anderen FIX-Präparat.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - männliche Patienten <12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥10 kg - schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤2%) - prophylaktische Therapie mit FIX-Präparaten bei Einschluss mit ≥150 vorangegangenen ED (Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren) bzw.

		<p>mit 50 vorangegangenen ED (Kinder <6 Jahren)</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern und/oder Antikörpern gegen FIX-Präparate, keine Bildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern - unterzeichnete Einverständniserklärung - Fähigkeit des Patienten oder des Betreuers Blutungsepisoden zu beurteilen und die Behandlung mittels eines elektronischen Tagebuchs zu dokumentieren <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Präparate oder Hamsterproteine - andere bekannte angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer FIX-Mangel - derzeit (zu Studienbeginn) keine Behandlung mit intravenös verabreichten immunmodulierenden Arzneimitteln - Thrombozytenzahl <100.000/μl bei Screening - HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl <200/mm^3 - Konzentration an AST oder ALT >5×Obergrenze des Normalbereichs - Serumkreatinin >2×Obergrenze des Normalbereichs - lebensgefährdende Blutungsperiode oder größere Operation innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation - bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation - geplanter größerer chirurgischer Eingriff im Studienzeitraum - Anwendung einer Prüfmedikation außer Albutrepenonacog alfa innerhalb 4 Wochen vor der ersten Gabe von Albutrepenonacog alfa im Rahmen der Studie - vorherige Teilnahme an einer Studie mit einem anderen FIX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - nicht-Hämophilie-bedingte entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten - mutmaßliches Unvermögen des Patienten oder seines Betreuers (z. B. sprachlich oder psychisch), Unwille an der Studie mitzuwirken oder mangelnde Kooperation in der Vergangenheit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Russland, Spanien und der Tschechischen Republik
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Prophylaxe:</u> Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7 Tage bei einer Dosis von 35-50 I.E./kg Körpergewicht Die Auswahl der Dosis basierte auf dem PK-Profil des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaigen Erfahrungen aus vorherigen Studien, seinem Blutungsphänotyp sowie seinem physischen Aktivitätsniveau. Eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>3-5\%$ zu erhalten.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u> Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen. Die Dosis sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien, sowie ggf. der Richtlinien der WFH bestimmt. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt. Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p> <p><u>Pharmakokinetische Untersuchung:</u> Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - IR nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa - $t_{1/2}$ einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa - AUC_{0-t} nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa - Clearance nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa - Anzahl der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit von therapieassoziierten UE - Anzahl der Patienten mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa - Faktorverbrauch in Bezug auf einen Monat, auf eine Jahr und auf eine Blutungsepisode - Anteil der Blutungen, die mit einer, zwei oder mehr Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden mussten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl richtete sich nach den Empfehlungen der EMA mindestens 10 Kinder <6 Jahren und mindestens 10 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren einzuschließen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) - c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Zielkriterien wurden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben, ggf. inkl. 95% Konfidenzintervalle. Es erfolgte eine separate Auswertung in zwei Altersgruppen (Kinder <6 und Kinder ≥6).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es erfolgten separate Auswertungen in zwei Altersgruppen (Kinder <6 und Kinder ≥6).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es nahmen 29 Patienten am Screening für die Studie teil. a) nicht zutreffend b) 27 (12 Kinder <6 Jahre, 15 Kinder ≥6 Jahre) c) 27
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, beendeten diese auch wie geplant.
14	Aufnahme/Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 16.01.2013 bis 05.10.2014. Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug im Median 13 Monate (Spanne: 9-18).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ED: Expositionstage; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; PK: Pharmakokinetik; t _{1/2} : Halbwertszeit; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFH: World Federation of Hemophilia		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

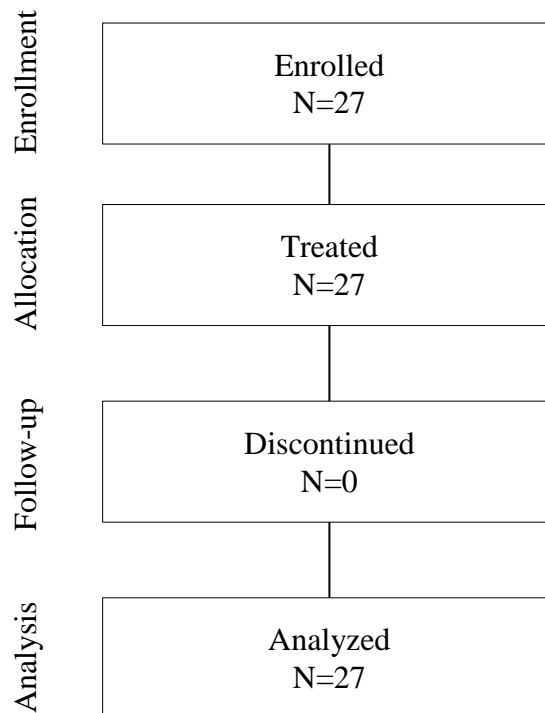


Abbildung 10: Flussdiagramm für Studie CSL654_3002

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie ist die Untersuchung der Sicherheit von Albutrepenonacog alfa, basierend auf dem Auftreten von Hemmkörpern gegen FIX in Patienten mit schwerer Hämophilie B, einschließlich nicht-vorbehandelter Patienten. Sekundäre Fragestellungen betreffen die Untersuchung der Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa bei verschiedenen Applikationsfrequenzen, den Vergleich von zwei verschiedenen Applikationsfrequenzen mit reiner Bedarfsbehandlung, eine weitergehende Untersuchung der Sicherheit sowie die Untersuchung der Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa in Arm 4 (nicht-vorbehandelte Patienten).
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, multizentrische, Phase-IIIb-Studie mit vier Behandlungsarmen: <u>Arm 1 (Patienten aus Arm 1 von Studie CSL654_3001, welche die Studie abgeschlossen haben und Patienten, die die Studie CSL654_3002 abgeschlossen haben):</u> Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 7, 10, 14 oder 21 Tage* <u>Arm 2 (Patienten aus Arm 2 von Studie CSL654_3001):</u> Albutrepenonacog alfa als Prophylaxe alle 7 Tage (Patienten mit <26 Wochen Prophylaxe in Studie CSL654_3002) oder alle 14 Tage (Patienten mit ≥26 Wochen Prophylaxe in Studie CSL654_3001) jeweils für 6 Monate, gefolgt von Prophylaxe alle 7, 10, 14 oder 21 Tage* <u>Arm 3 (Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen):</u> Albutrepenonacog alfa als Prophylaxe alle 7 Tage für 6 Monate, gefolgt von Prophylaxe alle 7, 10, 14 oder 21 Tage* <u>Arm 4 (nicht-vorbehandelte Patienten):</u> Albutrepenonacog alfa als Prophylaxe alle 7 Tage oder als reine Bedarfsbehandlung für 1 Jahr, gefolgt von Prophylaxe alle 7 Tage* *Insgesamt beträgt die geplante Behandlungsdauer pro Patient in allen Studienarmen bis zu 5 Jahre.

<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Es gab 5 Amendments (4 global, 1 französisches) zur ersten Protokollversion vom 14. Mai 2013.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Studie um Arm 3 • Erweiterung des Stichprobenumfangs von 85 auf 95 • Klarstellung des Sondierungszieles in Bezug auf die Lebensqualität • Administrative Änderungen und Präzisierungen • Einschränkungen zur Einschreibungen von französischen chirurgischen Probanden in Arm 3 • Spezifizierungen bei französischen Probanden, wenn ein Inhibitor des Faktors IX (FIX) bestätigt wird • Aufnahme von PUPs nach Absprache mit PDCO und EMA <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinzufügen von Arm 4, PUPs mit Hämophilie B (FIX Aktivität $\leq 2\%$), welche noch nie mit FIX Gerinnungsfaktorpräparaten behandelt wurden ○ Erweiterung des Stichprobenumfangs von 95 auf 115 ○ Einsetzen eines unabhängigen Data Monitoring Committees • Erweiterung um Teilstudie mit Probanden aus der Hauptstudie zur Beurteilung der Pharmakokinetik und Sicherheit nach subkutaner Verabreichung von rIX-FP bei Patienten mit Hämophilie B • Klärung von Amendment 3: Gilt nicht für Bulgarien, Kanada, Frankreich, Israel, Malaysia und Südafrika – PUPs dürfen dort nicht in Arm 4 • Hinzufügung der ABR für die gesamten behandelten Blutungsepisoden zu den Vergleichen zwischen Prophylaxeschemata für Probanden aus der Studie CSL654_3001. Hinzufügung eines multiplen Testverfahrens zur Kontrolle der Gesamtfehlerrate vom Typ I für ABR- und AsBR-Vergleiche zwischen Prophylaxeschemata. • Veränderung der Gesamtstudiendauer und Erweiterung für Arm 1, Arm 2 und Arm 3 auf 5 Jahre und Visiten von über 36 Monaten • Hinzufügung von finaler Analyse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Daten von vorher behandelten PTPs, wenn alle PTPs die Studie abgeschlossen haben ○ Daten der Teilstudie, wenn alle die Teilstudie abgeschlossen haben • Änderungen bezüglich der Teilstudie zur subkutanen Verabreichung von rIX-FP <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosisänderung in Kohorte 3 der Teilstudie
------------------	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hinzufügung der optionalen Kohorte 4, die bei Bedarf eröffnet wird ○ Hinzufügen von Informationen aus der Teilstudie zum Studienprotokoll der Hauptstudie wie beispielsweise Ziele und Endpunkte
4	Probanden/Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Alle Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - unterzeichnete Einverständniserklärung <p>Arm 1 und Arm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abgeschlossene Teilnahme an einer vorhergehenden Studie mit Albutrepenonacog alfa von CSL Behring <p>Alle Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fähigkeit des Patienten oder des Betreuers Blutungsepisoden zu beurteilen und die Behandlung mittels eines elektronischen Tagebuchs zu dokumentieren <p>Arm 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplanter chirurgischer Eingriff innerhalb von 8 Wochen nach der ersten Infusion mit Albutrepenonacog alfa - Bisher keine Teilnahme an einer Studie mit Albutrepenonacog alfa - Männliche Patienten, 12-70 Jahre - schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$) - >150 vorangegangene ED gegenüber anderen FIX-Präparaten - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern und/oder Antikörpern gegen FIX-Präparate, keine Bildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern <p>Arm 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche Patienten ≤ 18 Jahre - schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$) - keine vorangegangene Therapie mit anderen FIX-Präparaten (außer Blutpräparaten) - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern gegen FIX - Mutmaßliches Vermögen und Wille des Patienten oder seines Betreuers an der Studie mitzuwirken <p>Um an der chirurgischen Substudie teilzunehmen, mussten Patienten alle Kriterien zur Teilnahme an der Rahmenstudie erfüllen, einen geplanten chirurgischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eingriff benötigen und die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Substudie erteilen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Alle Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie mit anderen FIX-Präparaten außer bei Notfällen, wenn Albutrepenonacog alfa nicht zur Verfügung steht - Anwendung einer anderen Prüfmedikation als Albutrepenonacog alfa innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Albutrepenonacog alfa <p>Arm1 und Arm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die nicht willens sind, an der Studie mit ≥ 100 ED teilzunehmen <p>Alle Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspekte, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes für die Studie ungeeignet machen <p>Arm 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Präparate oder Hamsterproteine - andere angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer FIX-Mangel - derzeitige (zu Studienbeginn) Behandlung mit intravenös verabreichten immunmodulierenden Medikamenten - Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ bei Screening - HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl $< 200/\text{mm}^3$ - Konzentration an AST oder ALT $> 5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs bei Screening - Serumkreatinin $> 2 \times$ Obergrenze des Normalbereichs bei Screening - Bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor erster Dosis der Prüfmedikation <p>Arm 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - andere bekannte angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer FIX-Mangel (bis auf Vitamin K-Mangel bei Neugeborenen) - Bekannte Nieren- oder Leberfunktionsstörung, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem unkalkulierbaren Risiko aussetzt - Verwendung einer anderen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der ersten Gabe von Albutrepenonacog alfa - Lebensgefährdende Blutungsperiode oder größerer chirurgischer Eingriff vor erster Dosis der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 42 Zentren in 15 verschiedenen Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Prophylaxe:</u> Albutreponacog alfa intravenös alle 7, 10, 14 oder 21 Tage. Die Auswahl der Dosis basiert auf den Erfahrungen des Patienten (z. B. in den Vorgängerstudien) und erfolgt mit dem Ziel die FIX-Aktivität >2% (optimaler Bereich: 5-15%) zu erhalten. Die maximal zulässige Dosis beträgt 50 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz, 75 I.E./kg Körpergewicht bei 10- oder 14-tägiger Behandlungsfrequenz und 100 I.E./kg Körpergewicht bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u> Albutreponacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen. Die Dosis soll 35-75 I.E./kg Körpergewicht betragen und wird anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis und/oder etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien ausgewählt. Nach Erreichen der Hämostase sind weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich.</p> <p><u>Pharmakokinetische Untersuchung:</u> Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 50 oder 100 I.E./kg Körpergewicht Albutreponacog alfa intravenös.</p>
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten, die während der ~5-jährigen Studiendauer Hemmkörper gegen FIX entwickeln <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Annualisierte Spontanblutungsrate und annualisierte Gesamtblutungsrate für die verschiedenen Behandlungsfrequenzen - Vergleich der annualisierten Spontanblutungsrate der Patienten mit einer 14-tägigen Behandlungsfrequenz in Arm 2 der Extensionsstudie mit <ul style="list-style-type: none"> o der Spontanblutungsrate während der Bedarfsbehandlung in Studie CSL654_3001 o der Spontanblutungsrate während der 7-tägigen Behandlungsfrequenz in Studie CSL654_3002 und in der Extensionsstudie - Faktorverbrauch während der Prophylaxe - Auftreten von UE sowie therapieassoziierte UE während der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Hämostatische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen in nicht-vorbehandelten Patienten gemäß der Bewertung des Prüfarztes auf einer Vierpunkteskala (Arm 4) - Bewertungen der Lebensqualität auf der Grundlage der Fragebögen zur Hämophilie-QOL und zur hämophilie-spezifischen Behandlungszufriedenheit bei PTPs <12 Jahre, die an der Studie 3002 teilgenommen hatten, sowie des Fragebogens zur Sozialgeschichte der Hämophilie bei allen PTPs - - Inzidenz von Extrasymptomen und verwandten Extrasymptomen mit rIX-FP im Verlauf der Studie. - - Gesamtzahl der ED pro Jahr pro PTP für Routineprophylaxe, On-Demand-Behandlung und insgesamt. - - Inzidenz von Antikörpern gegen rIX-FP und Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl richtete sich nach den Empfehlungen der EMA ≥ 50 Patienten mit mehr als 100 Einzeldosen Albutreponacog alfa zu behandeln. Geplant war hierzu der Einschluss von 115 Patienten, inkl. aller geeigneten Patienten aus den vorangegangenen Zulassungsstudien, 10 Patienten in Arm 3 (Patienten mit einem geplanten chirurgischen Eingriff) sowie 20 bisher nicht-vorbehandelte Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) - b) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Zielkriterien werden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben inkl. der Darstellung von 95% Konfidenzintervallen. Es sind separate Auswertungen der einzelnen Studienarme und Behandlungsfrequenzen geplant. Für den Vergleich der Spontanblutungsrate bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz mit der annualisierten Blutungsrate während der 7-tägigen Behandlungsfrequenz bzw. während der Bedarfsbehandlung ist ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bzw. ein t-Test für abhängige Stichproben geplant.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es sind separate Auswertungen der einzelnen Studienarme und Behandlungsfrequenzen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Die Rekrutierung von Patienten für Arm 4 ist noch nicht abgeschlossen; im Folgenden beziehen sich die Fallzahlen auf Patienten in den Armen 1 bis 3. a) Nicht zutreffend. Eingeschlossen wurden 83 Patienten. b) Es haben 83 Patienten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten. c) Ausgewertet wurden alle 83 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es haben 6 Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen. Davon jeweils ein Patient aufgrund eines UEs und fehlender Wirksamkeit und jeweils 2 Patienten aufgrund von Ausstieg aus der Studie und anderen Begründungen
14	Aufnahme/Rekrutierung	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 06.02.2014 (erster Patient, erste Visite) und endete am 27.06.2018 (letzter Patient, letzte Visite) für vorbehandelte Patienten in Arm 1 bis 3. Die Rekrutierung von nicht-vorbehandelten Patienten für Arm 4 läuft noch.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie (Arm 1 bis 3) wurde planmäßig beendet, die Rekrutierung von nicht-vorbehandelten Patienten für Arm 4 läuft noch.
a: nach CONSORT 2010		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ED: Expositionstage; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; PDCO: Ausschuss für Kinderarzneimittel; PK: Pharmakokinetik; PTP(s): Vorbehandelte(r) Patient(en); PUP(s): Zuvor unbehandelte(r) Patient(en); UE: Unerwünschtes Ereignis; rIX-FP: Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin;		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

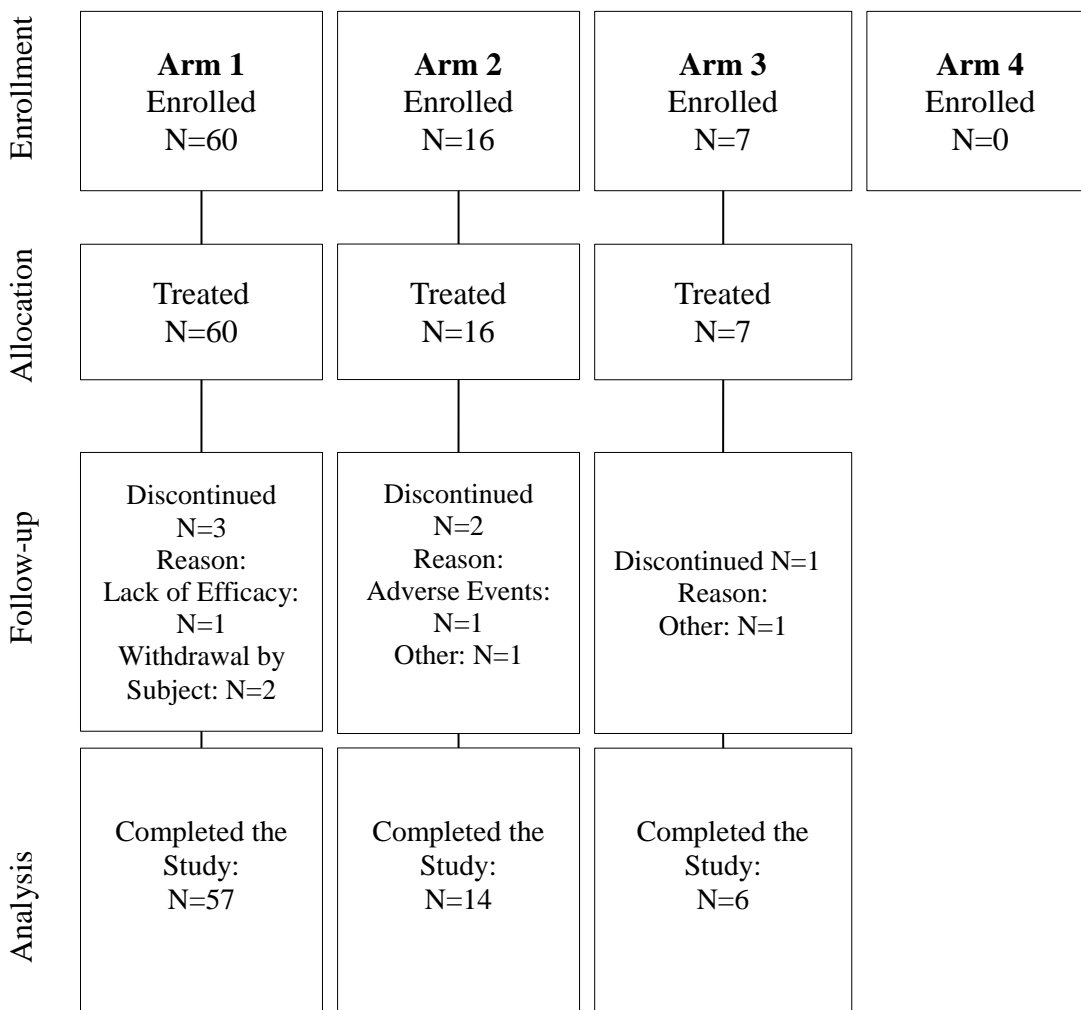


Abbildung 11: Flussdiagramm für Studie CSL654_3003

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CSL654_5005

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ist darauf ausgerichtet, die Ergebnisse früherer Studien zum Nutzen von Albutrepenonacog alfa anhand einer größeren Hämophilie-B-Population zu bestätigen und mit Daten aus dem klinischen Alltag zu ergänzen.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische nichtinterventionelle Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden/Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten weisen Mangel an FIX auf • Vorbehandlung mit Albutrepenonacog alfa; Entscheidung, mit Albutrepenonacog alfa zu behandeln muss unabhängig von der Studie gefällt worden sein • Unterzeichnung der Einverständniserklärung des Patienten; bei Minderjährigen Einverständnis eines Elternteils oder Vormundes <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Vorgeschichte mit Hemmkörperbildung • Mangel an anderen Blutgerinnungsfaktoren neben FIX • Gleichzeitige Teilnahme an einer Interventionsstudie • Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber einem FIX-Präparat oder gegenüber Hamsterprotein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wird in etwa 30 Zentren in Deutschland durchgeführt. .
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie ist nicht-interventionell, behandelt wird jeder Patient gemäß der ärztlichen Praxis und der aktuellen Fachinformation. Unterschieden wird zwischen den Behandlungsregimes Prophylaxis und Bedarfsbehandlung. Jeder Patient kann während der Studie verschiedene Behandlungsregimes erhalten und eine Änderung der Dosis oder des Dosisintervalls ist möglich. Hierbei endet beim Wechsel bzw. der Änderung die aktuelle Behandlungsperiode und es wird eine neue gestartet. .
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsrate (ABR), getrennt für Prophylaxe und Bedarfsbehandlung • Annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR) getrennt für Prophylaxe und Bedarfsbehandlung <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Dosis von Albutrepenonacog alfa getrennt für Prophylaxe und Bedarfsbehandlung • Anzahl und Dosis von Infusionen mit Albutrepenonacog alfa pro Blutung getrennt für Prophylaxe und Bedarfsbehandlung • Lebensqualität anhand des Haemo-QoL-Fragebogens (für Minderjährige) und des Haem-A-QoL-Fragebogens (für Erwachsene) • Unerwünschte Ereignisse • Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung • Abwesenheiten aufgrund von Blutungen und FIX Verbrauch
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant wird eine Aufnahme von bis zu 150 Patienten. Da Hämophilie B selten auftritt, wird die geplante Fallzahl nicht mittels statistischer Methoden bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Bis zu vier Zwischenanalysen sind im Laufe der Studie geplant. Ziel dieser Zwischenanalysen ist die Zusammenfassung des Studienfortschritts und ein Einblick in vorläufige Erkenntnisse aus den Daten. Für die Auswertung der Baseline-Charakteristika werden alle zum entsprechenden Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten eingeschlossen, für die Analyse der primären und sekundären Endpunkte nur Patienten mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Wochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) - c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgt anhand von deskriptiven Methoden. Die annualisierte Blutungsrate und die annualisierte Spontanblutungsrate werden für jeden Patienten in Abhängigkeit vom jeweiligen Behandlungsregime berechnet und separat für die Prophylaxe und die Bedarfsbehandlung mittels deskriptiver Statistiken (Median, Quartile, Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung) zusammengefasst. Beträgt die Behandlungsdauer bei Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung insgesamt weniger als 12 Wochen, werden die Angaben bezüglich dieses Behandlungsregimes für die Analyse als fehlend gewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die primären Endpunkte ABR und AsBR werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Bei diesen werden alle Blutungsereignisse, egal ob eine Behandlung nötig ist, mit eingeschlossen. Auch werden Beobachtungen von Patienten, deren gesamte Beobachtungsdauer für ein Behandlungsregime unter 12 Wochen liegt, verwendet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Die Rekrutierung von Studienteilnehmern ist noch nicht abgeschlossen. Zum Datenschnitt vom 26.10.2020 liegen folgende Daten vor: a) Nicht zutreffend. Bisher wurden 63 Patienten in die Studie aufgenommen b) 63 Patienten c) 63 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die Rekrutierung von Studienteilnehmern ist noch nicht abgeschlossen. Bis zum Datenschnitt vom 26.10.2020 gab es zwei Studienabbrüche, einmal Lost to Follow-up und einmal Wechsel zu einem anderen FIX-Präparat.
14	Aufnahme/Rekrutierung	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 29.03.2018 (erster Patient, erste Visite) und ist noch nicht abgeschlossen. Geplant ist eine Beobachtungsdauer von drei Jahren pro Patient oder mindestens 100 Tage Behandlung mit Albutrepenonacog alfa. Ein Studienende Anfang 2023 ist erwartet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ED: Expositionstage; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; t _{1/2} : Halbwertszeit; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFH: World Federation of Hemophilia		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

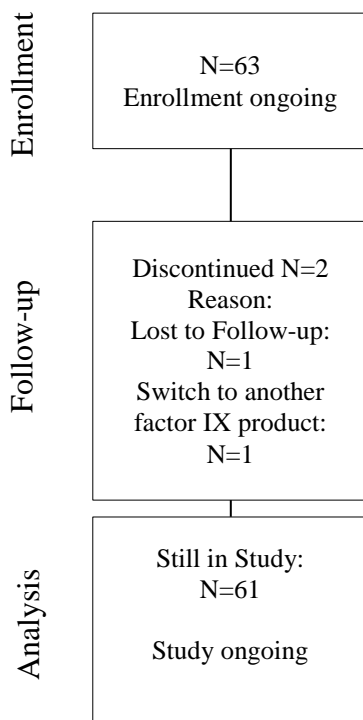


Abbildung 12: Flussdiagramm für Studie CSL654_5005

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie B-LONG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die primären Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von rFIXFc (Eftrenonacog alfa) • Bewertung der Wirksamkeit von rFIXFc (Eftrenonacog alfa) • Bewertung der Wirksamkeit der Prophylaxe im Vergleich zu Bedarfsbehandlung durch Vergleich der Anzahl der Blutungsepisoden bei Patienten, die eine präventive Behandlung bekamen (2 Studienarme mit unterschiedlichen Therapieregimes: Studienarme 1 und 2) und bei Patienten, die Eftrenonacog alfa nur bei Bedarf erhielten (Gruppe 3) <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung und Bewertung der Schätzer der PK-Parameter von lyophilisiertem rFIXFc (Eftrenonacog alfa) und BeneFIX[®] zur Baseline in der PK-Subgruppe und für rFIXFc auch zum Zeitpunkt Woche 26 (\pm 1 Woche) • Bewertung des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung • Bewertung des Verbrauchs an rFIXFc (Eftrenonacog alfa) bei der Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die B-LONG-Studie ist eine open-label, Multizentrum-Studie mit 4 Behandlungsgruppen.</p> <p>Es erfolgte eine parallele Beobachtung der Gruppen, die Patienten wurden nicht-randomisiert den Gruppen zugeteilt</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es handelt sich bei den folgenden Angaben nicht um eine vollständige Auflistung aller Änderungen des Studienprotokolls, sondern lediglich um relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn.</p> <p>Unter Amendment 3 wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Zielkriterien wurden eingeführt zur Bewertung der Wirksamkeit in den Gruppen 3 und 4 sowie der Überlegenheit der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung basierend auf den annualisierten Blutungsraten. • Die Startdosis in Gruppe 1 wurde von 40 I.E./kg auf 50 I.E./kg geändert <p>Unter Amendment 4 wurde die folgende relevante Änderung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fallzahl wurde von 75 auf ca. 100 erhöht, um sicherzustellen, dass mindestens 70 Patienten der Gruppen 1 und 2 50 ED erreichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Vorhandensein von Authorisierungen, die durch lokale Gesetzgebungen gefordert waren (z. B. Protected Health Information) • Männlich, ≥ 12 Jahre alt, mindestens 40 kg schwer • Schwere Hämophilie B definiert als ≤ 2 I.E./dl ($\leq 2\%$) endogener FIX-Aktivität laut entsprechender Bestimmung im zentralen Labor zum Zeitpunkt des Screenings. Bei einem Wert $> 2\%$ zum Screening-Zeitpunkt, die Schwere der Hämophilie kann durch dokumentierte historische Evidenz eines zertifizierten klinischen Labors bestätigt werden, die zeigt, dass entweder $\leq 2\%$ FIX koagulative Aktivität (FIX:C) vorlag (entweder medizinischer Bericht oder Dokumentation des Vorliegens eines Genotyps, von dem bekannt ist, dass er schwere Hämophilie B verursacht). • Es musste sich um einen vorbehandelten Patienten handeln (PTP), der in der Vergangenheit mindestens 100 ED entweder eines rekombinanten oder eines aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparats erhalten hat (Behandlung mit gefrorenem Frischplasma darf in die Berechnung der ED nicht mit einfließen). • Entsprechend der Patientenakte ist in den letzten 12 Wochen entweder ein Blutungsereignis eingetreten oder eine Behandlung mit FIX erfolgt. • ≥ 8 Blutungen in den 52 Wochen vor Aufnahme in der Studie, wenn der Patient zu dem Zeitpunkt mit einem Prophylaxe-Therapie regime behandelt wird • Eine Blutplättchenzahl von ≥ 100.000 Zellen/μL • Immunokompetent (Einschätzung auf Basis der Begutachtung der medizinischen Vorgeschichte durch den Prüfarzt) • Wenn der Nachweis auf HIV-Antikörper positiv sein sollte, muss die Viruslast < 400 Kopien/ml betragen • INR (International Normalized Ratio) $< 1,40$ entsprechend der normalen Range des testenden Labors • Für Patienten, die direkt in die Behandlungsgruppe 4 (Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen) aufgenommen werden, gilt, dass diese alle anderen Einschlusskriterien erfüllen müssen UND eine chirurgische Intervention entsprechend der prädefinierten Auswahl benötigen müssen <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Vorgeschichte mit Hemmkörperbildung oder aktuelle Hemmkörperbildung entsprechend der Definition des berichtenden Labors (Bildung von Hemmkörpern in der Familienanamnese führt nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zum Ausschluss von Probanden). Ein positiver Hemmkörperbefund liegt bei einem Wert von $\geq 0,6$ BE/mL ($\geq 1,0$ BE/ml nur für Labore mit einer niedrigeren Sensitivitätsschwelle für die Detektion eines Hemmkörpers bei 1,0 BE/ml) vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gerinnungsstörungen zusätzlich zu Hämophilie B • Vorheriges Auftreten von Anaphylaxie assoziiert mit einer Einnahme von FIX oder intravenösen Immunglobulinen • Nierenfunktion abweichend von der Norm, definiert als ein Serum-Kreatinin-Wert von $< 2,0$ mg/dl • Aktive Lebererkrankung definiert als einen AST (Aspartat-Aminotransferase)-Wert oder ALT (Alanin-Aminotransferase)-Wert, der mehr als das fünffache der oberen Grenze des Normalwerts beträgt. • Für die Gruppe „Sequential PK“, die auch BeneFIX® erhalten: Allergie auf Proteine des Chinesischen Hamsters • Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Proband für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht. • Probanden, die entweder nicht in der Lage sind oder nicht gewillt sind, auf die Einnahme zusätzlicher prophylaktischer Dosen an FIX im Vorfeld einer Sport-Aktivität oder sonstigen gesteigerten physischen Aktivität zu verzichten. • Gleichzeitige systemische Behandlung mit einem immunsuppressiv wirkenden Arzneimittel innerhalb der letzten 12 Wochen vor Eintritt in die Studie (Ausnahmen: Ribavirin zur Behandlung von Hepatitis C Virus [HCV]-Infektionen und HIV und/oder systemische Steroide [insgesamt 2 Puls-Behandlungen innerhalb von 7 Tagen ≤ 1 mg/kg] und/oder inhalative Steroide) • Aktuelle Teilnahme (innerhalb der vergangenen 30 Tage) an irgendeiner weiteren klinischen Studie mit anderen Prüfpräparaten. • Probanden, die nicht in der Lage sind, genaue und zeitnahe Information bezüglich ihrer Injektionen und Blutungsepisoden in ein elektronisches Patiententagebuch einzutragen und die keine adäquate Unterstützung durch die Eltern oder sonstige Betreuung haben, um dies zu gewährleisten (Einschätzung erfolgt durch den Prüfarzt)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine global durchgeführte multizentrische Studie. Es nahmen 50 Studienzentren in 17 Ländern teil.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder	<p>Die Patienten wurden in 4 Behandlungsgruppen (Studienarme) eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Prophylaxe-Behandlung, fixes Dosierungsintervall 1x pro Woche (individuelle Dosisanpassung möglich)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Probanden wurden eingeschlossen, um Eftrenonacog alfa für 52 (\pm1) Wochen zu erhalten (mindestens 50 ED). Die Probanden werden in 2 Subgruppen unterteilt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gruppe „Sequential PK“ PK-Profile: <ol style="list-style-type: none"> a) Baseline PK für BeneFIX® b) Baseline PK für Eftrenonacog alfa c) Wiederholte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa zum Zeitpunkt Woche 26 <p>Alle Probanden der Gruppe 1 werden für 52 Wochen (\pm1 Woche) mit Eftrenonacog alfa behandelt. Probanden erhalten eine einzelne intravenöse Dosis BeneFIX® (50 I.E./kg) über 10 (\pm2 min) gefolgt von einer 4-tägigen Probenahme für PK-Bestimmung. Jeder Proband erhält anschließend eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 I.E/kg über 10 (\pm2) min gefolgt von einer 10-tägigen Probenahme für die PK-Bestimmung. Nach Abschluss der sequentiellen PK-Probenahme fahren die Probanden zwischen den Visiten mit einer wöchentlichen Applikation von Eftrenonacog alfa fort, entweder mit einer Dosis von 50 I.E/kg oder einer abweichenden Dosis, die durch die Baseline-PK-Bestimmung definiert worden war.</p> <p>Zu Woche 26 wurde die PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa mit einer einzelnen intravenösen Dosis (50 I.E./kg) wiederholt. Danach kehren die Patienten zu ihrer wöchentlichen Applikation zurück bis insgesamt 52 (\pm2) Wochen Behandlung erreicht sind, so dass die Patienten mindestens 50 ED in der Studie erfahren.</p> 2. Gruppe „Non-sequential PK“ <p>Für diese Patienten findet nur eine gekürzte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa statt. Die Patienten erhalten eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa zu 50 I.E./kg über 10 (\pm2) min gefolgt von einem gekürzten 10-tägigen Probenahmezeitraum. Anschließend nehmen die Patienten Eftrenonacog alfa in einwöchigen Intervallen mit einer Dosis von 50 I.E./kg oder der Dosis, die über die Baseline-Bestimmung definiert worden ist. Diese Behandlung erfolgt bis zu 52 (\pm1) Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 2: Prophylaxe-Therapie, individualisiertes Intervall Die Probanden wurden insgesamt 26 Wochen (ca. 50 ED) in der Studie mit Eftrenonacog alfa

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelt. Eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 100 I.E./kg wird intravenös über 10 (\pm2) min verabreicht. Eine Probenahme zur Bestimmung des PK-Profiles findet über bis zu 336 Stunden (Tag 14) statt. Nach einer Washout-Phase von mindestens 336 Stunden, wird die PK-Bestimmung wiederholt. Nach der PK-Bestimmung werden die Probanden initial entweder mit 100 I.E./kg alle 10 Tage oder einem individuell aus der PK-Bestimmung abgeleiteten Intervall behandelt, das so ausgerichtet ist, dass ein Ziel-Talspiegel von 1-3% oberhalb des Baseline-Wertes für bis zu 50 ED nicht unterschritten wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 3: Bedarfsbehandlung Probanden in Gruppe 3 bekommen nach Bedarf Eftrenonacog alfa für bis zu 52 (\pm1) Wochen. • Gruppe 4: Perioperatives Management Je nach Bedarf wurde für das perioperative Management eine Dosis von 40-100 I.E./kg Eftrenonacog alfa verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte beinhalten klinisch bemerkbare Änderungen im Vergleich zum Baseline-Wert bei Laborwerten und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen inklusive der Bildung von Hemmkörpern. • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Anzahl an Blutungsepisoden (spontan und traumatisch) mit Eftrenonacog alfa pro Patient und annualisiert über die Studiendauer (Vergleich zwischen den Gruppen 1, 2 versus Gruppe 3) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei Blutungsepisoden unter Verwendung der 4-Punkte-Skala für das Ansprechen bei Blutungen • Eftrenonacog alfa-Verbrauch pro Patient und Jahr • Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa durch den Arzt, Verwendung einer 4-Punkte-Skala • Dosis/Injektion in Gruppe 1 • Dosisintervall für Patienten in Gruppe 2 • Die Anzahl von annualisierten spontanen Blutungsepisoden (Gelenk, Gewebe, Muskel) pro Patient. • Die Anzahl von annualisierten Gelenkblutungen (spontan und traumatisch) pro Patient. • Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zur Blutungsepisode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die benötigt wird, um eine Blutung zu stoppen (Gelenk, Gewebe, Muskel) • Lebensqualität (QoL) gemessen mit Haem-A-QoL Fragebögen in Gruppe 1 und 2 <p><i>Gruppe 4 (Perioperatives Management)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg • Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des chirurgischen Eingriffes benötigt wurden • Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffes • Anzahl an benötigten Transfusionen während des chirurgischen Eingriffes <p><i>Sequential PK-Subgruppe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität/Konzentration (A_{max}/C_{max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Verteilungsvolumen (V_d) • Fläche unter der Kurve (AUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • In-vivo-Recovery (Wiederfindungsrate) • Inkrementelle Recovery (berechnet aus der FIX-Recovery/Eftrenonacog alfa-Konzentration-Daten) • Zeit bis zum Erreichen einer Aktivität von 1% über dem Baseline-Wert • Clearance (CL)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da die Größe der Hämophilie-B-Patientenpopulation sehr eingeschränkt ist, ist die Anzahl der für eine Studie zur Verfügung stehenden Patienten auch entsprechend klein. Deswegen basiert die Fallzahl mehr auf klinischen als auf statistischen Überlegungen und bezieht sich auf die CPMP-Leitlinien (CPMP/BPWG/1561/99; 2000) und dem Ansatz genug Patienten in die Studie einzuschließen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa valide bewerten zu können. Auf dieser Basis werden ca. 100 Patienten eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine initiale Interimsanalyse der Inzidenzrate an Patienten mit Hemmkörpern war geplant für den Zeitpunkt, wenn 34 Probanden 50 ED erreicht haben und auf Hemmkörper getestet worden sind. Wenn in der initialen Interimsanalyse kein Proband positiv auf einen Hemmkörper getestet wird, wird die Studie gestoppt. Wenn 1 Proband einen Hemmkörper aufweist, wird eine zweite Interimsanalyse durchgeführt, wenn 53 Probanden 50 ED erreicht haben und auf Hemmkörper

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		getestet worden sind. Die Analyse wird durch das DSMC begutachtet und Empfehlungen über die weitere Studiendurchführung werden ebenfalls durch das DSMC gegeben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte nicht randomisiert. Daher können keine Angaben zur Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung gemacht werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die Patienten waren nicht verblindet b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten waren nicht verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt Die Anzahl an Durchbruchblutungen (spontan und traumatisch) unter Eftrenonacog alfa-Behandlung pro Patient wird annualisiert, nach Behandlungsregime dargestellt und zwischen den beiden Prophylaxe-Behandlungsregimen (Gruppe 1 und Gruppe 2) und der Bedarfsbehandlung (Gruppe 3) verglichen. Dabei wird die absolute Anzahl der Blutungsepisoden für jeden Probanden in den Therapiearmen 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 2 von der ersten Eftrenonacog alfa-Dosis nach der initialen PK-Messung an ermittelt (Blutungen während der PK-Bestimmung werden nicht gezählt); für Probanden in Gruppe 3 startet die Erfassung der Blutungsepisoden an Tag 0 der Studie und endet bei Studienende. Daten eines chirurgischen Eingriffs werden aus der Analyse ausgeschlossen. Für den Vergleich der Blutungsraten in Gruppe 1 und 2 gegenüber Gruppe 3 wird ein Poisson-Regressionsmodell ohne Überverteilung verwendet. Es wird ein hierarchisches, Step-Down-Verfahren angewendet, um den Einfluss multipler Tests zu kontrollieren, d. h.: Der erste Vergleich ist der Vergleich der jährlichen Blutungsraten zwischen Gruppe 1 (Prophylaxe, wöchentliches Intervall) und Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung). Wenn dieser Test keinen signifikanten Unterschied zum 5%-Niveau (zweiseitig) ergibt, werden keine weiteren Tests auf Signifikanz durchgeführt und die Studie wird gewertet als nicht geeignet, einen Unterschied zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung zu zeigen. Wenn der erste Test einen signifikanten Unterschied ergibt, so ist dies ausreichend um die Überlegenheit einer wöchentlichen Prophylaxe gegenüber einer reinen Bedarfsbehandlung zu zeigen. In dem Fall wird in einem weiteren Schritt ein Vergleich der jährlichen Blutungsraten in Gruppe 2 (Prophylaxe, individualisiertes Intervall) gegenüber Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung) verglichen. Wenn dieser Test einen signifikanten Unterschied zum 5%-Niveau (zweiseitig) ergibt, gilt die Überlegenheit der Prophylaxe mit individualisiertem Dosierungsintervall gegenüber einer reinen Bedarfsbehandlung als belegt. Anderenfalls hat nur die Prophylaxe mit dem festgelegten einwöchigen Intervall die Überlegenheit gezeigt. Die Ergebnisse werden tabellarisch nach Behandlungsregime dargestellt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte Deskriptive Analyse und tabellarische Darstellung.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>In der Studie B-LONG war geplant, die ABR zusätzlich zur Gesamtpopulation unterteilt nach folgenden Merkmalen darzustellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgegangenes Therapieregime • Krankheitsschwere • Gelenkbeteiligung • Alter <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach folgenden Merkmalen differenziert dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI • HIV/HCV-Status • Region
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden keine Patienten randomisiert. In die Studie wurden insgesamt 123 Patienten eingeschlossen. <i>Gruppe 1 (wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe)</i> a) 63 wurden in diese Gruppe aufgenommen (22 davon in die Subgruppe „Sequential Prophylaxis“) b) 61 erhielten tatsächlich die geplante Behandlung (1 Patient erhielt nicht Eftrenonacog alfa, 1 Patient nur eine Dosis) c) 61 Patienten wurden in die Analyse des primären Zielkriteriums eingeschlossen <i>Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall))</i> a) 29 wurden in diese Gruppe aufgenommen b) 26 erhielten tatsächlich die geplante Behandlung (2 Patienten erhielten eine alternative Formulierung von Eftrenonacog alfa, 1 Patient nur eine Dosis) c) 26 Patienten wurden in die Analyse des primären Zielkriteriums eingeschlossen <i>Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung)</i> a) 27 wurden in diese Gruppe aufgenommen b) 27 erhielten tatsächlich die geplante Behandlung c) 27 Patienten wurden in die Analyse des primären Zielkriteriums eingeschlossen <i>Gruppe 4 (Perioperatives Management)</i> a) 12 Patienten wurden aufgenommen (8 aus den Gruppen 1, 2 und 3 und 4 weitere Patienten) b) Alle diese Patienten erhielten auch die geplante Intervention c) 12 Patienten wurden bei der Auswertung berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Gruppe 1 (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe)</i> 4 Patienten insgesamt: • 1 Patient zog die Einverständniserklärung zurück • 1 Patient brach die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab • 1 Patient war Lost to Follow-up • Bei 1 Patient lag eine größere Protokollverletzung vor <i>Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall))</i> 2 Patienten insgesamt: • 2 Patient zogen die Einverständniserklärung zurück <i>Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung)</i> • 1 Patient brach die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab <i>Gruppe 4 (Perioperatives Management)</i> • Keine verlorenen oder ausgeschlossenen Patienten
14	Aufnahme/Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum 22. Januar 2010 bis 19. Juli 2012 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DSMC: Datenüberwachungskomitee; ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; I.E.: Internationale Einheit; PTP(s): Vorbehandelte(r) Patient(en)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

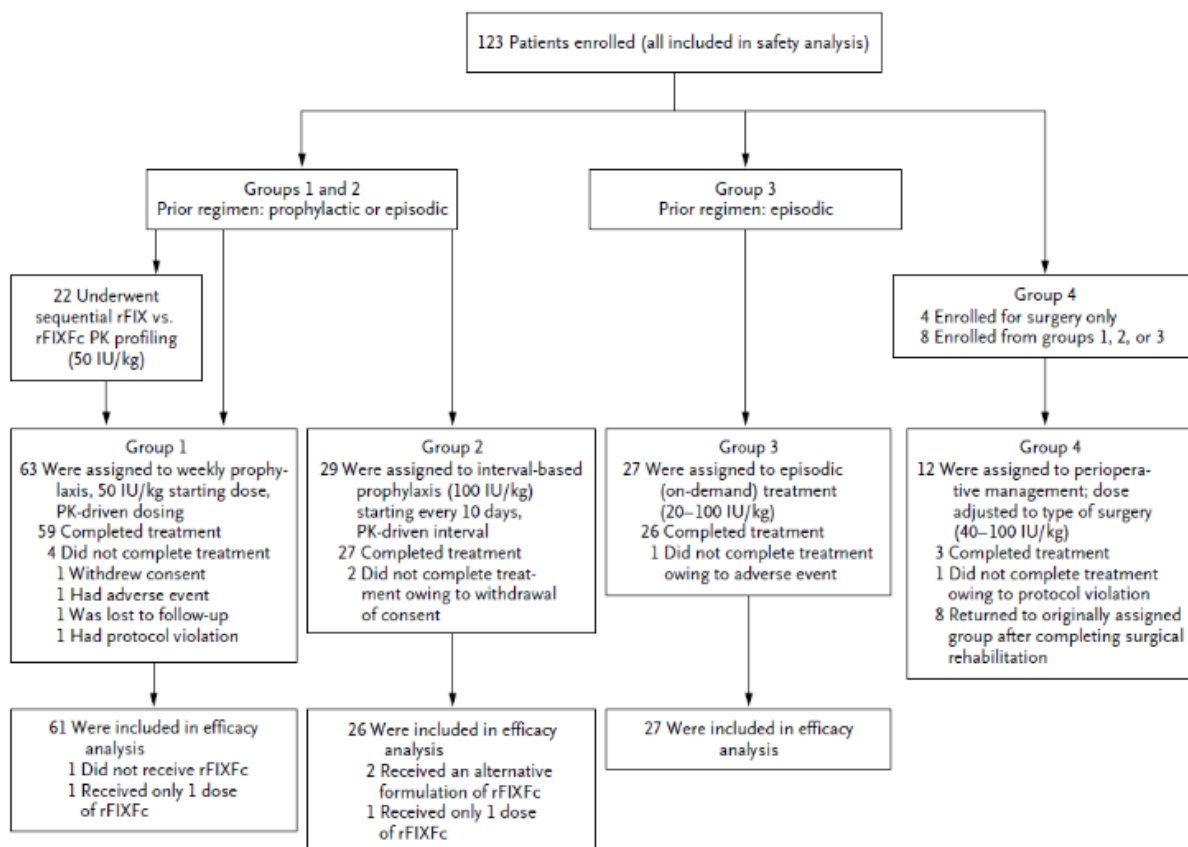


Abbildung 13: Flussdiagramm für Studie B-LONG

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Kids B-LONG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit von Eftrenonacog alfa in vorbehandelten pädiatrischen Patienten mit Hämophilie B <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa für die Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Eftrenonacog alfa • Bewertung des Verbrauchs an Eftrenonacog alfa für eine effektive Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-label, Multizentrum-Studie, unkontrolliert (2 verschiedene Alterskohorten)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen (keine vollständige Listung aller Änderungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Fallzahl von 20 auf ca. 26, um sicherzustellen, dass pro Kohorte mindestens 10 Patienten die Studie beenden. • Entsprechend dem ursprünglichen Protokoll wurden Patienten als in die Studie eingeschlossen angesehen, wenn die Einverständniserklärung abgegeben war. Probanden, die zwar die Einverständniserklärung abgegeben haben, dann jedoch die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden abweichend nicht in die Datenbasis eingeschlossen. • Zeit zwischen der ersten und der zweiten Injektion für die Behandlung einer Blutungsepisode wurde als Endpunkt aufgenommen • Eine Sensitivitätsanalyse mit Bezug auf die PK-Parameter wurde hinzugefügt • Eine Stratifizierung der unerwünschten Ereignisse nach Subgruppe (Alter und Region) wurde hinzugefügt. • Ein Vergleich der annualisierten Blutungsraten vor der Studie und in der Studie wurde mit aufgenommen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit eines Elternteils oder gesetzlichen Vormundes, das Ziel und die Risiken der Studie zu verstehen und Unterzeichnung einer entsprechenden Einverständniserklärung und Vorhandensein von Authorisierungen, die durch lokale Gesetzgebungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gefordert waren (z. B. Protected Health Information). Wenn möglich, sollte auch der Proband selbst sein Einverständnis geben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich, <12 Jahre alt, mindestens 13 kg schwer • Schwere Hämophilie B definiert als ≤ 2 I.E./dl ($\leq 2\%$) endogener FIX-Aktivität (entweder medizinischer Bericht oder Dokumentation des Vorliegens eines Genotyps, von dem bekannt ist, dass er schwere Hämophilie B verursacht). • Es musste sich um einen vorbehandelten Patienten handeln (PTP), der mindestens 50 ED entweder eines rekombinanten oder eines aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparats in der Vergangenheit erhalten hat (Behandlung mit gefrorenem Frischplasma darf in die Berechnung der ED nicht mit einfließen). • Wenn der Nachweis auf HIV-Antikörper positiv sein sollte, muss die Viruslast <400 Kopien/ml betragen, die CD4-Zahl ≥ 200 Zellen/μL und die Blutplättchenzahl ≥ 100.000 Zellen/μL. • Keine Vorgeschichte oder aktuell detektierbarer Hemmkörper, dies umfasste das Folgende: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 2 negative Hemmkörpertests vom berichtenden Labor UND/ODER ○ Normalwerte der Recovery-Tests für die ersten 50 ED mit FIX-Präparaten UND ○ Abwesenheit von klinischen Zeichen eines verminderten Ansprechens auf FIX <p>Der historische negative Hemmkörpertest wurde über den Bethesda-Wert des lokalen Labors für einen positiven Hemmkörper (d. h. gleich oder über der Erfassungsgrenze) definiert. Hemmkörper in der Familienvorgeschichte führten nicht zu einem Ausschluss des Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine messbare Hemmkörperaktivität zum Screening-Zeitpunkt, gemessen mit der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays, durchgeführt im zentralen Labor. • Bereitschaft und Fähigkeit des Elternteils oder gesetzlichen Vormundes sich im Gebrauch des elektronischen Patiententagebuchs schulen zu lassen und dieses auch über die Studie hinweg zu verwenden. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gerinnungsstörungen zusätzlich zu Hämophilie B • Vorheriges Auftreten von Anaphylaxie assoziiert mit einer Einnahme von FIX oder intravenösen Immunglobulinen • Aktive Nierenerkrankung (Entscheidung des Prüfarztes und anhand medizinischer Berichte) • Aktive Lebererkrankung (Entscheidung des Prüfarztes und anhand medizinischer Berichte)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Proband für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht. • Gleichzeitige systemische Behandlung mit einem immunsuppressiv wirkenden Arzneimittel innerhalb der letzten 12 Wochen vor Eintritt in die Studie (Ausnahmen: inhalative Steroide für die Behandlung von Asthma oder akuten allergischen Episoden und Routineimpfungen) • Aktuelle Teilnahme (innerhalb der vergangenen 30 Tage) an irgendeiner weiteren klinischen Studien mit anderen Prüfpräparaten. • Operative Eingriffe innerhalb von 30 Tagen unmittelbar vor der Screening-Visite (Terminverschiebung und nachfolgendes Screening ist jedoch möglich)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 16 Studienzentren in insgesamt 6 Ländern durchgeführt: Australien, Irland, Niederlande, Südafrika, Vereinigtes Königreich, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (Start mit 50-60 I.E/kg, Maximum 100 I.E/kg, maximal 2x pro Woche), n=30 Dosierung nach Bedarf für das perioperative Management
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Hemmkörpern <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen pro Patient • Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (4-Punkte-Bewertungsskala) • Gesamter annualisierter Verbrauch für die Prophylaxe pro Patient • Gesamter annualisierter Verbrauch für die Behandlung auftretender Blutungen pro Patient • Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zu einer Blutungsepisode • Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden <p><i>PK-Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Aktivität/Konzentration (A_{max}/C_{max}) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Verteilungsvolumen (Vd)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fläche unter der Kurve, Dosis-angepasst (DNAUC) • Mittlere Verweilzeit (MRT) • Inkrementelle Recovery (berechnet aus der FIX-Recovery/Eftrenonacog alfa-Konzentration-Daten) • Clearance (CL)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. Item 3b: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit zwischen der ersten und der zweiten Injektion für die Behandlung einer Blutungsepisode wurde als Endpunkt aufgenommen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde mehr basierend auf klinischen als auf statistischen Überlegungen geplant. Die EMA-Guideline zur Durchführung von klinischen Studien mit Faktor-IX-Präparaten wurde dabei berücksichtigt. Ungefähr 26 Probanden (ca. 13 in jeder Alterskohorte) mussten mit Eftrenonacog alfa behandelt werden, so dass für mindestens 10 Probanden in jeder Alterskohorte (<6 Jahre und 6 bis <12 Jahre) eine Dosis von mindestens 50 ED in der Studie und ausreichend FIX- und Eftrenonacog alfa-PK-Daten vorliegen würden. Die Planung kalkuliert eine Dropout-Rate von 20% mit ein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die zwei Alterskohorten wurde eine Interimsanalyse der PK-Daten vorgenommen, sobald auswertbare PK-Daten für mindestens 6 Probanden der Kohorte vorlagen und dann ein weiteres Mal, sobald alle PK-Daten von allen Probanden in beiden Kohorten vorlagen. Da die Interim-Analysen rein deskriptiver Natur waren (d. h. eine formale statistische Analyse wurde nicht durchgeführt), wurden keine Adjustierungen zur Kontrolle der Multiplizität vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Probanden waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren nicht verblindet c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Da keine statistischen Tests geplant waren, sind generell die dargestellten Ergebnisse deskriptiver Natur. Die Daten sind nach Alterskohorte (<6 Jahre und 6 bis <12 Jahre) und für die Gesamtpopulation dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Studie Kids B-LONG war geplant, die ABR zusätzlich zur Gesamtpopulation und den verschiedenen Alterskohorten unterteilt nach folgenden Merkmalen darzustellen: <ul style="list-style-type: none"> • Vorgegangenes Therapieregime • Krankheitsschwere • Gelenkbeteiligung
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) randomisiert wurden keine Patienten, in die Studie aufgenommen wurden 30 Patienten (jeweils 15 in den beiden Alterskohorten) b) alle eingeschlossenen Patienten (30) erhielten die geplante Behandlung c) alle 30 Patienten sind in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alterskohorte <6 Jahre <ul style="list-style-type: none"> • 15 Patienten wurden eingeschlossen • 13 Patienten (86,7%) beendeten die Studie • 2 beendeten die Studien nicht plangemäß <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Lost to Follow-up ○ 1 Entscheidung des Arztes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alterskohorte 6 bis <12 Jahre <ul style="list-style-type: none"> • 15 Patienten wurden eingeschlossen • 14 Patienten (93,3%) beendeten die Studie • 1 beendeten die Studien nicht plangemäß <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Lost to Follow-up
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	06/2012-11/2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: CD4: Cluster of Differentiation 4; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ED: Expositionstage; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; I.E.: Internationale Einheit; PTP(s): Vorbehandelte(r) Patient(en); USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

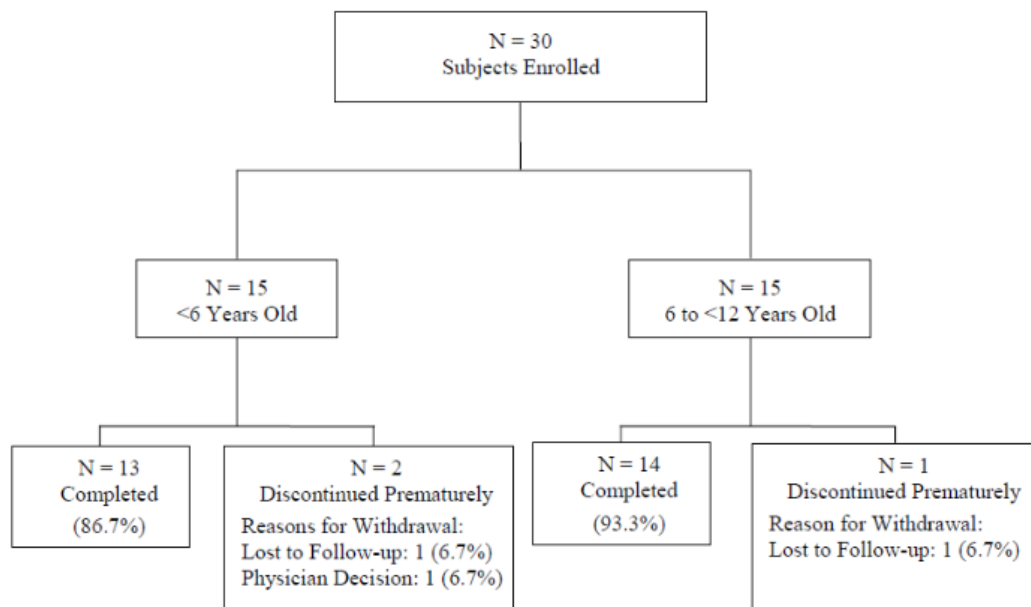


Abbildung 14: Flussdiagramm für Studie Kids B-LONG

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie B-YOND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> Primäres Ziel der Studie ist die Bewertung der Langzeitsicherheit von Eftrenonacog alfa in Patienten mit Hämophilie B. <p>Sekundäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> Sekundäres Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie B.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-label, Multizentrum-Studie, unkontrolliert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Fähigkeit das Ziel und die Risiken der Studie zu verstehen und Fähigkeit eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben, sowie eine Autorisierung geschützte Gesundheitsinformationen in Übereinstimmung mit nationalen und lokalen Datenschutzregulierungen. Einverständnis der Eltern oder des Vormundes ist benötigt für Patienten unter 18 Jahren Patienten, die vormals in den Studien B-LONG, Kids B-LONG oder einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestätigter Hemmkörper mit hohem Titer ($\geq 5,00$ BE/ml) Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie Unfähigkeit den Studienanforderungen nachzukommen Andere, nicht spezifizierte Gründe, dass nach Einschätzung des Prüfarztes der Patient für eine Aufnahme in die Studie nicht geeignet ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	47 Studienzentren in 18 Ländern haben teilgenommen (Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Indien, Irland, Italien, Japan,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Niederlande, Polen, Südafrika, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe (alle Altersgruppen): ca. 20 I.E/kg – 100 I.E/kg alle 7 Tage. Die Dosierung basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet • Individualisierte Prophylaxe (Intervall): ca. 100 I.E/kg alle 8 – 16 Tage oder zweimal pro Monat. Das Dosierungsintervall basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet • Modifizierte Prophylaxe: Wenn durch die beiden oben genannten Dosierungsmöglichkeiten eine optimale Prophylaxe des Patienten nicht erreicht werden konnte, konnte der Behandler das Dosierungsschema weiter anpassen. Eine solche Anpassung erforderte eine Konsultation des klinischen Monitors • Bedarfsbehandlung: Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Level zu wählen. <p>Patienten, die 12 Jahre alt oder älter waren, dürfen in der Studie nach Entscheidung des Arztes von einem prophylaktischen Therapieregime zu einer reinen Bedarfsbehandlung wechseln und umgekehrt. Patienten unter 12 Jahren bekommen ohne die Möglichkeit eines Wechsels ein Prophylaxe-Therapieregime verschrieben.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Hemmkörpern <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsrate • Annualisierte Rate an spontanen Gelenkblutungen • Expositionstage pro Patient und Jahr • Verbrauch als Gesamtdosis pro kg pro Patient und Jahr • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (4-Punkte-Bewertungsskala), jeweils durch den Patient und den Behandler <p><i>Major Surgery</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg • Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des chirurgischen Eingriffes benötigt wurden • Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an benötigten Transfusionen während des chirurgischen Eingriffs
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die Patienten waren nicht verblindet b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Endpunkte wurden mit deskriptiver Statistik (Angabe von prozentualen Anteilen, Mittelwerten, Medianen ...) ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine relevanten zusätzlichen Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) in die Studie aufgenommen wurden 120 Patienten (27 Patienten aus der Studie Kids B-LONG und 93 Patienten aus der Studie B-LONG) b) 120 Patienten erhielten die geplante Behandlung c) Alle 120 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (Hemmkörperbildung) berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den Patienten, die vormalig an der Studie B-LONG teilgenommen hatten, haben 75 die Studie beendet, 18 haben die Studie abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung (4 Patienten) • Keine Wirksamkeit (1 Patient) • Lost to Follow-up (3 Patienten) • Andere Gründe (10 Patienten) Von den Patienten, die vormalig an der Studie Kids B-LONG teilgenommen hatten, haben 23 die Studie beendet und 4 Patienten haben sie abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung (1 Patient) • Entscheidung des Prüfarztes (2 Patienten) • Andere Gründe (1 Patient)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	12/2011-10/2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheit; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

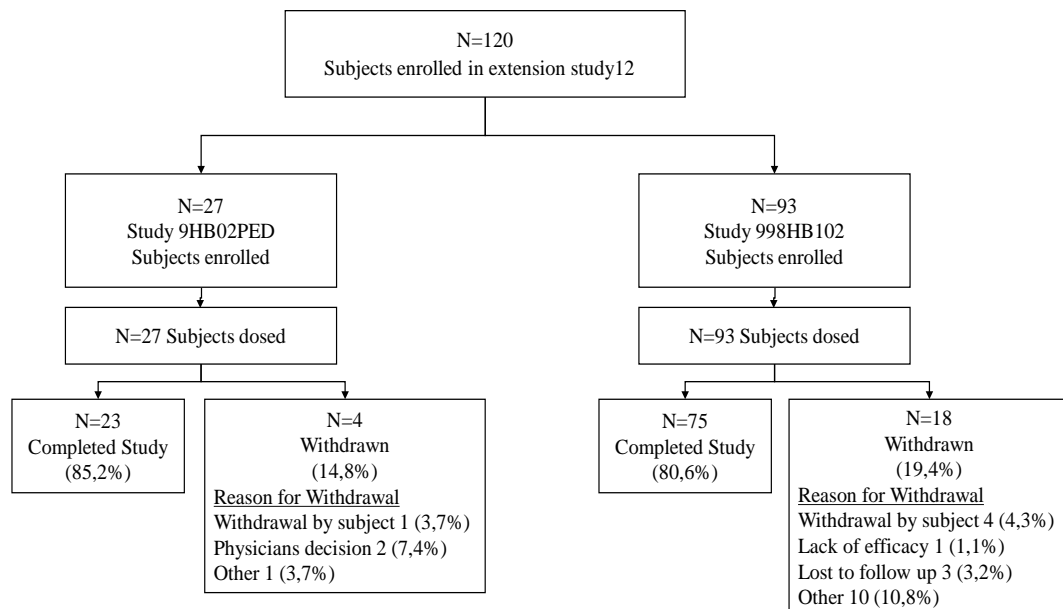


Abbildung 15: Flussdiagramm für Studie B-YOND

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_2004

Studie: CSL654_2004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie CSL654_2004	Protokoll
Statistischer Analyseplan der Studie CSL654_2004	Statistischer Analyseplan
Studienbericht der Studie CSL654_2004	Studienbericht

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis individueller Kriterien ohne Vorgaben durch das Protokoll.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nich-trandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten in ihrem jeweiligen Behandlungsarm berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die PK auf Basis einer einzelnen zu diesem Zweck verabreichten Infusion bewertet wurde, erfolgte für diesen Endpunkt keine separate Auswertung für die Behandlungsgruppen (Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung). Zudem berücksichtigt die Analyse nur die Patienten, für die eine PK-Untersuchung mit ausreichender Anzahl an Messungen vorlag (13 von insgesamt 17 Patienten). Von den vier ausgeschlossenen Patienten, nahmen zwei Patienten aufgrund ihrer vorherigen Teilnahme an einer anderen Studie nicht erneut an der PK-Untersuchung teil, ein Patient verwendete ein falsches FIX-Präparat (nicht Albutrepenonacog alfa) und ein Patient konnte aufgrund eines technischen Fehlers nicht berücksichtigt werden. Es wird hierin keine relevante Verzerrung gesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3001

Studie: CSL654_3001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie CSL654_3001	Protokoll
Statistischer Analyseplan der Studie CSL654_3001	Statistischer Analyseplan
Studienbericht der Studie CSL654_3001	Studienbericht

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis individueller Kriterien ohne Vorgaben durch das Protokoll.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Um Verzerrungen durch Patienten mit zu kurzer Beobachtungsdauer zu vermeiden, wurde die Blutungsrate von Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan durch einen fehlenden Wert ersetzt – außer für von Patienten in der Bedarfsbehandlung, die ≥12 Blutungen aufwiesen. Aus diesem Grund wurden 3 von insgesamt 63 Patienten nicht direkt in der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die PK auf Basis einer einzelnen zu diesem Zweck verabreichten Infusion bewertet wurde, erfolgte für diesen Endpunkt keine separate Auswertung für die Behandlungsregime (Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung). Für einen Teil der Patienten war gemäß Protokoll zu Beginn der Studie keine PK-Untersuchung vorgesehen. Zudem wurden nur Patienten mit einer ausreichenden Anzahl an Messungen berücksichtigt. Es wird hierin keine relevante Verzerrung gesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3002

Studie: CSL654_3002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie CSL654_3002	Protokoll
Statistischer Analyseplan der Studie CSL654_3002	Statistischer Analyseplan
Studienbericht der Studie CSL654_3002	Studienbericht

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur von Kindern ≥ 4 Jahre erfasst (insgesamt 21 Kinder). Die individuelle Veränderung konnte bei vier Kindern aufgrund von fehlenden Werten nicht berechnet werden. Eine Verzerrung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3003

Studie: CSL654_3003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie CSL654_3003	Protokoll
Statistischer Analyseplan der Studie CSL654_3003	Statistischer Analyseplan
Vorläufiger Studienbericht der Studie CSL654_3003	Studienbericht

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Die Rekrutierung neuer Patienten verläuft in den verschiedenen Gruppen unterschiedlich schnell.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

In den verschiedenen Gruppen werden Patienten mit unterschiedlichen Charakteristika bzw. unterschiedlicher Therapieerfahrung untersucht.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-LONG

Studie: B-LONG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Veröffentlichte Ergebnisse im Eftrenonacog-alpha Hämophilie B-Dossier	B-LONG Studienergebnisse im Dossier

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

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

Es handelt sich nicht um eine kontrollierte Interventionsstudie, die Behandlung in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen erfolgt nach verschiedenen therapieregimen (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe, individualisierte Prophylaxe (Intervall), Bedarfsbehandlung). Die Behandlungsgruppen wurden zeitlich parallel beobachtet

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Studienpopulation der Studie B-LONG ist repräsentativ für eine Population erwachsener und juveniler Hämophilie-B-Patienten. Dennoch zeigten sich Unterschiede bezüglich der vorherigen Therapie und den beobachteten annualisierten Blutungsraten vor Therapiebeginn. Der Einfluss auf das Studienergebnis ist unklar.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ist in der Studie nicht erhoben. Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kids B-LONG

Studie: Kids B-LONG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Veröffentlichte Ergebnisse im Eftrenonacog-alpha Hämophilie B-Dossier	Kids B-LONG Studienergebnisse im Dossier

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine einarmige unkontrollierte Studie, die keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen untersucht. Die Ergebnisse sind jedoch auch differenziert nach den Alterskohorten < 6 Jahre und 6 – < 12 Jahre dargestellt. Diese beiden Alterskohorten wurden zeitlich parallel beobachtet.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ist in der Studie nicht erhoben. Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-YOND

Studie: B-YOND

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Veröffentlichte Ergebnisse im Eftrenonacog-alpha Hämophilie B-Dossier	B-YOND Studienergebnisse im Dossier
Studienpublikationen	Pasi (2020)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

Es handelt sich um eine Studie mit mehreren Behandlungsgruppen (Therapieregimes und Altersgruppen) jedoch nicht mit aktivem Komparator. Die verschiedenen Behandlungsgruppen werden zeitlich parallel beobachtet.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die B-YOND-Studie ist die Extensionsstudie der beiden pivotalen Phase-III-Studien B-LONG und Kids B-LONG. Die Aufteilung in die unterschiedlichen Alterskohorten wurde nicht aufgebrochen. Die Patienten konnten in der Studie entweder mit wöchentlicher dosis-optimierter Prophylaxe, individualisierter Prophylaxe (Intervall), modifizierter Prophylaxe oder nach Bedarf behandelt werden. Je nach Alter der Patienten war ein Wechsel der Patienten von einem zu einem anderen Therapieregime möglich, eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen ist damit nicht mehr gegeben

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewerteten Daten sind zu einem großen Teil für das Full-Analysis-Set dargestellt, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht, der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ist in der Studie nicht erhoben. Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
