

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

Wirkstoff: Eftrenonacog alfa

Datum der Veröffentlichung: 15. September 2016

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Hintergrund	8
1. Einführung	9
2. Nutzenbewertung.....	10
2.1 Fragestellung	10
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	10
2.4 Studiencharakteristika.....	11
2.4.1 Studie B-LONG.....	11
2.4.2 Studie Kids B-LONG.....	17
2.4.3 Studie B-YOND.....	21
2.5 Endpunkte und statistische Methoden.....	24
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	24
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	26
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	26
2.5.4 Statistische Methoden.....	38
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	41
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	41
2.6.2 Mortalität.....	51
2.6.3 Morbidität.....	51
2.6.4 Lebensqualität	58
2.6.5 Subgruppenanalysen	60
2.6.6 Sicherheit.....	60
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	68
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Eftrenonacog alfa.....	68
3.2 Design und Methodik der Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND	68
3.3 Wirksamkeit.....	70
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit	72
3.4 Lebensqualität.....	72
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität	73
3.5 Sicherheit.....	73
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	74
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75

Seite 3

5. Zusammenfassung der Bewertung	76
Referenzen.....	79
Anhang.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie B-LONG	11
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie B-LONG	14
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie Kids B-LONG	17
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie Kids B-LONG	20
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie B-YOND	21
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie B-YOND	23
Tabelle 7: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	24
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	26
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	33
Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	36
Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur Studie B-LONG	41
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-LONG zu Baseline	43
Tabelle 13: Allgemeine Angaben zur Studie Kids B-LONG	45
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie Kids B-LONG zu Baseline.....	46
Tabelle 15: Allgemeine Angaben zur Studie B-YOND	47
Tabelle 16: Allgemeine Angaben zur Studie B-YOND zu Baseline ¹⁾	49
Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt annualisierte Blutungsrate in der Studie B-LONG	51
Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt annualisierte Blutungsrate in der Studie Kids B-LONG	52
Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt annualisierte Blutungsrate in der Studie B-YOND	53
Tabelle 20: Ergebnisse zu Anzahl Tagen seit Behandlung einer Blutungsepisode bis Auftritt einer erneuten behandlungsbedürftigen Blutungsepisode in der Studie B-LONG.....	54
Tabelle 21: Ergebnisse zum Ansprechen der Patienten auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode in der Studie B-LONG.....	55
Tabelle 22: Ergebnisse zum Ansprechen der Patienten auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode in der Studie Kids B-LONG	55
Tabelle 23: Ergebnisse zum Ansprechen der Patienten auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode in der Studie B-YOND.....	56
Tabelle 24: Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D-Y in der Studie Kids B-LONG ¹⁾	58
Tabelle 25: Ergebnisse zum Gesamtscore des Haem-A-QoL in der Studie B-LONG.....	58
Tabelle 26: Ergebnisse zum Gesamtscore des CHO-KLAT in der Studie Kids B-LONG ¹⁾	60
Tabelle 27: Auftreten von Hemmkörpern in der Studie B-LONG.....	61
Tabelle 28: Auftreten von Hemmkörpern in der Studie Kids B-LONG	61
Tabelle 29: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase.....	62
Tabelle 30: UE mit Inzidenz ≥ 10 %.....	64

Tabelle 31: Auftreten von nicht neutralisierenden Antikörpern in der Studie B-LONG.....	67
Tabelle 32: Auftreten von nicht neutralisierenden Antikörpern in der Studie Kids B-LONG	67
Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse.....	76
Tabelle 34: Ergebnisse zur Lebensqualität und Subskalen gemäß Haem-A-QoL in der Studie B-LONG.....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie B-LONG	42
Abbildung 2: Patientenfluss der Studie Kids B-LONG.....	45
Abbildung 3: Patientenfluss der Studie B-YOND.....	48

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Annualisierte Blutungsrate
BMI	Body-Mass-Index
CRF	Case report form, Fallberichtsbogen
eCRF	elektronischer Fallberichtsbogen
ED	Exposure day(s), Expositionstag(e)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FIX	Faktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PK	Pharmakokinetik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Quality of life, Lebensqualität
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Eftrenonacog alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa in seiner Sitzung am 6. September 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 2. Juni 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Hämophilie B

Hämophilie B ist eine Blutgerinnungsstörung, die durch das Fehlen bzw. die Inaktivität des essentiellen Blutgerinnungsfaktors IX gekennzeichnet ist. Verursacht wird Hämophilie durch Mutationen im *F9*-Gen, dem für FIX codierenden Gen, auf dem X-Chromosom. Aufgrund rezessiver Vererbung tritt Hämophilie hauptsächlich bei Männern auf. Neben der Vererbung können Spontanmutationen zum FIX-Mangel führen [13,25]. Die Inzidenz wird mit etwa 1 von 20.000 männlichen Lebendgeburten weltweit beschrieben [16,25].

Schweregrad und Symptomatik der Erkrankung sind abhängig von der FIX-Restaktivität. Die schwere Hämophilie B wird definiert durch eine FIX-Restaktivität von $\leq 1\%$ und ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Blutungsneigung. Die Patienten weisen Spontanblutungen auf, die vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken auftreten können. Wiederholte Blutungen in dasselbe Gelenk können eine reaktive, chronische Synovitis, eine dadurch bedingte, zunehmende Blutungsneigung und schließlich die Zerstörung des Gelenkes (hämophile Arthropathie) verursachen. Bei der mittelschweren Hämophilie B mit einer FIX-Restaktivität von $> 1\%$ bis $\leq 5\%$ ist die Blutungsneigung geringer. Bei Restaktivitäten $> 2\%$ werden Gelenkblutungen seltener beobachtet. Die milde Hämophilie B (FIX-Restaktivität von $> 5\%$ bis $\leq 40\%$) ist durch verlängerte Blutungszeiten bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen gekennzeichnet [25].

Die Behandlung der Hämophilie B erfolgt durch eine FIX-Substitutionstherapie. Es stehen plasmatische sowie rekombinante FIX-Präparate zur Verfügung. Neben der akuten Behandlung der Blutungen (Bedarfsbehandlung) wird bei schwerer Hämophilie die FIX-Substitution zur Blutungsprophylaxe eingesetzt [25]. Für die prophylaktische Behandlung müssen die FIX-Präparate in der Regel zwei- bis dreimal pro Woche verabreicht werden, um eine Reduktion der Blutungsepisoden zu erreichen [13].

Als therapieassoziierte Komplikationen können Inhibitoren gegen FIX auftreten. Inhibitoren (Hemmkörper) neutralisieren die Blutgerinnungsfaktoren und sind bei etwa 5 % der Hämophilie-B-Patienten nachweisbar [10]. Die Hemmkörperbildung tritt häufiger bei schwerer Hämophilie als bei leichten oder mittelschweren Formen auf. Bis zu 50 % der Patienten mit Hemmkörpern entwickeln schwere allergische Reaktionen, inklusive Anaphylaxien, auf die Faktor-IX-Gabe [25].

Eftrenonacog alfa

Eftrenonacog alfa ist ein langwirkendes, vollständig rekombinantes Koagulationsfaktor-IX-Fc-Fusionsprotein (rFIXFc). Es besteht aus humanem Koagulationsfaktor IX kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). Durch diese Fusion soll die Halbwertszeit des Blutgerinnungsfaktors verlängert werden. Der Anteil FIX bewahrt die FIX-Koagulationsaktivität und die Fc-Komponente bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn). Die Fc-Komponente sorgt im Zusammenwirken mit FcRn für die lange Eliminationshalbwertszeit.

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

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

- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in allen Altersgruppen [14].

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien:

- Studie B-LONG (998HB102): „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“.
- Studie Kids B-LONG (9HB02PED): „An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BII029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B“.

Supportive Studie:

- Studie B-YOND (9HB01EXT): „An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B“.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Herstellerdossier zu Eftrenonacog alfa [21]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [13]
- Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan der Studie B-LONG (998HB102) [1,2,3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie Kids B-LONG (9HB02PED) [4,5,6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der supportiven Studie B-YOND (9HB01EXT) [7,8,9]
- Publikationen zur Studie B-LONG [17,18,19]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Eftrenonacog alfa basieren auf den Zulassungsstudien B-LONG (998HB102) und Kids B-LONG (9HB02PED) sowie auf der supportiven Studie B-YOND (9HB01EXT). Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 1 bis 3 charakterisiert.

2.4.1 Studie B-LONG

Das Studiendesign, die Patientenpopulation und die Interventionen werden in den Tabellen 1 bis 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie B-LONG

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische Studie mit 4 Studienarmen, in der die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei Patienten mit Hämophilie B untersucht wurde.</p> <p>Nach dem Screening durchliefen die Patienten eine 96 Stunden (4 Tage) andauernde Wash-out-Phase, um die Baseline-FIX-Aktivität $\leq 2\%$ und das Nichtvorhandensein von Hemmkörpern zu dokumentieren. Danach erfolgte die einmalige Gabe von Eftrenonacog alfa zur Messung der Pharmakokinetik. Im Anschluss wurden die Patienten nach Ermessen des Untersuchers (nicht randomisiert) den jeweiligen Studienarmen zugeordnet. Die Dauer der Behandlung hing vom Studienarm ab: 52 Wochen \pm 1 Woche oder 50 Expositionstage (ED) in Studienarmen 1 und 2, 52 Wochen in Studienarm 3 sowie variabel in Studienarm 4. Die primären Endpunkte der Studie waren relevante Veränderungen klinischer Laborparameter, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) einschließlich der Bildung von Hemmkörpern sowie die annualisierte Blutungsrate (ABR).</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen und die Patienten hatten die Möglichkeit in die Extensionsstudie B-YOND einzutreten.</p>
Population	<p>Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert als ≤ 2 I.E./dl ($\leq 2\%$) endogener FIX-Aktivität)</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich, Alter ≥ 12 Jahre, Gewicht ≥ 40 kg • Schwere Hämophilie B, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 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 kann die Schwere der Hämophilie B durch dokumentierte historische Nachweise eines zertifizierten klinischen Labors über eine FIX koagulative Aktivität $\leq 2\%$ vorliegen <ul style="list-style-type: none"> ▪ durch Krankenakte ▪ oder durch Dokumentation des Vorliegens eines Genotyps, von dem bekannt ist, dass er schwere Hämophilie B verursacht • Vorbehandelter Patient, der mindestens 100 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) • Blutungsereignisse und/oder Behandlung mit Faktor IX während der vorangegangenen 12 Wochen (dokumentiert in Patientenakte) • ≥ 8 Blutungen in den 52 Wochen vor Aufnahme in die Studie, wenn der Patient zu dem Zeitpunkt mit einem Therapieregime nach Bedarf behandelt wird • Blutplättchenzahl von ≥ 100.000 Zellen/μl • Immunokompetent (Einschätzung auf Basis der Begutachtung der medizinischen Vorgeschichte durch den Prüfarzt)

Charakteristikum	Beschreibung								
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Nachweis auf HIV-Antikörper positiv sein sollte, muss die Viruslast < 400 Kopien/ml betragen • INR (International Normalized Ratio) < 1,40 entsprechend der normalen Range des testenden Labors • Patienten, die direkt in den Studienarm 4 (Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen) aufgenommen werden, müssen alle anderen Einschlusskriterien erfüllen und eine chirurgische Intervention entsprechend der prädefinierten Auswahl benötigen <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Vorgeschichte mit Hemmkörperbildung oder aktuelle Hemmkörperbildung entsprechend der Definition des berichtenden Labors (Bildung von Hemmkörpern in der Familienanamnese führt nicht zum Ausschluss von Probanden). Ein positiver Hemmkörperbefund liegt bei einem Wert von $\geq 0,6$ BE/ml ($\geq 1,0$ BE/ml nur für Labore mit einer niedrigeren Sensitivitätsschwelle für die Detektion eines Hemmkörpers bei 1,0 BE/ml). • Vorhandensein anderer Gerinnungsstörungen zusätzlich zu Hämophilie B • Vorheriges Auftreten von Anaphylaxie assoziiert mit einer Einnahme von Faktor IX oder intravenösen Immunglobulinen • Nierenfunktion abweichend von der Norm, definiert als ein Serum-Kreatinin-Wert von < 2,0 mg/dl • Aktive Lebererkrankung definiert als AST (Aspartat-Aminotransferase)-Wert oder ALT (Alanin-Aminotransferase)-Wert, der mehr als das 5fache der oberen Grenze des Normalwerts beträgt • Für die sequentielle PK-Gruppe, die auch BeneFIX® erhalten: Allergie auf Proteine des Chinesischen Hamsters • Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Probanden für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht • Probanden, die entweder nicht in der Lage oder nicht gewillt sind, auf die Einnahme zusätzlicher prophylaktischer Dosen an Faktor IX im Vorfeld einer Sport-Aktivität oder sonstiger gesteigerter physischer 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 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) 								
Intervention und Zahl der Patienten	<p>123 Patienten eingeschlossen.</p> <p>Patienten aus Studienarm 4 konnten nach chirurgischem Eingriff in die Studienarme 1 bis 3 wechseln. Trat während der Studie die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs auf, so war ein Wechsel aus den Studienarmen 1 bis 3 in den Studienarm 4 möglich.</p> <table border="1" data-bbox="406 1771 1390 1944"> <thead> <tr> <th data-bbox="406 1771 651 1906">Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe</th> <th data-bbox="655 1771 900 1906">Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe</th> <th data-bbox="904 1771 1149 1906">Studienarm 3: Bedarfs- behandlung</th> <th data-bbox="1153 1771 1390 1906">Studienarm 4: Perioperatives Management</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 1912 651 1944">N=63¹⁾</td> <td data-bbox="655 1912 900 1944">N=29</td> <td data-bbox="904 1912 1149 1944">N=27</td> <td data-bbox="1153 1912 1390 1944">N=12²⁾</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ n=2 aus Studienarm 4 ²⁾ n=6 aus Studienarm 1 oder 3</p>	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung	Studienarm 4: Perioperatives Management	N=63 ¹⁾	N=29	N=27	N=12 ²⁾
Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung	Studienarm 4: Perioperatives Management						
N=63 ¹⁾	N=29	N=27	N=12 ²⁾						

Charakteristikum	Beschreibung
	Die Zuteilung der Patienten erfolgte nicht randomisiert. Allerdings konnten Patienten, die vor Studieneintritt in einem Prophylaxeregime therapiert wurden nur einem der Prophylaxearme (Studienarm 1 oder 2), aber nicht der Bedarfsbehandlung zugeordnet werden. Patienten, die vor Studienbeginn nach Bedarf behandelt wurden, konnten in der Studie sowohl dem Prophylaxe- als auch dem Bedarfsregime zugeordnet werden.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<u>Studiendauer:</u> <ul style="list-style-type: none"> • erster Patient erste Dosis Eftrenonacog alfa: 22. Januar 2010 • letzter Patient letzte Dosis Eftrenonacog alfa: 19. Juli 2012 • letzter Patient Abschluss der Studie: 29. Juli 2012 • Status: abgeschlossen <u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 50 klinischen Zentren in 17 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Hongkong, Indien, Italien, Japan, Polen, Russland, Südafrika, Schweden, USA.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<u>Primäres Zielkriterium:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte: klinisch relevante Änderungen im Vergleich zum Baselinewert bei Laborwerten und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen inklusive der Bildung von Hemmkörpern • Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anzahl an Blutungsepisoden (spontan und traumainduziert) mit Eftrenonacog alfa pro Patient und annualisiert über die Studiendauer (Vergleich zwischen Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei Blutungsepisoden unter Verwendung einer 4-Punkte-Skala für das Ansprechen bei Blutungen • Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa durch den Arzt durch Verwendung einer 4-Punkte-Skala • Gesamter annualisierter Verbrauch von Eftrenonacog alfa je Patient • Dosis je Injektion für Studienarm 1 • Dosierungsintervall für Patienten in Studienarm 2 • Anzahl an annualisierten spontanen Blutungsepisoden (Gelenk, Weichteile, Muskeln) je Patient • Anzahl an annualisierten Gelenkblutungen je Patient (spontan und traumainduziert) • Zeit von der letzten Injektion von Eftrenonacog alfa bis zur Blutungsepisode • Anzahl an Injektionen und Dosis je Injektion von Eftrenonacog alfa, die benötigt wird, um Blutungsepisoden zu beenden (Gelenk, Weichteile, Muskeln) • Lebensqualität mittels Haemo-QoL oder Haem-A-QoL für Studienarme 1 und 2 Für Studienarm 4: <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfartz/Chirurg • Anzahl an Injektionen und Dosis je Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des chirurgischen Eingriffes benötigt werden • Geschätzter Blutverlust während des chirurgischen Eingriffes • Anzahl an benötigten Bluttransfusionen während des chirurgischen Eingriffes Für Sequenzielle PK-Subgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetische/pharmakodynamische Endpunkte: z. B. maximale Aktivität/Konzentration (A_{max}/C_{max}), Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Clearance (CL) <u>Explorative Endpunkte:</u> Gesundheitsökonomische Parameter u. a. folgende: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Hospitalisierungen, ausgenommen geplante Hospitalisierungen, die beim Screening dokumentiert wurden

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Hospitalisierungstagen • Anzahl an Aufenthalten in der Notaufnahme • Anzahl an Arztbesuchen, ausgenommen der Studienvisiten • Anzahl an Ausfalltagen in der Schule oder auf der Arbeit
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsrate <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutungsart (traumainduziert, unbekannt) ○ Lokation der Blutung (Muskel, innere Blutung, Haut/Schleimhaut) ○ Kombination aus Art und Lokation der Blutung • Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) ○ Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch, andere) ○ HIV-/HCV-Status (HIV und/oder HCV, weder HIV noch HCV, unbekannt) ○ Region (Europa, Nordamerika, andere) • Compliance in Prophylaxedosis, Prophylaxeintervall sowie Kombination aus Prophylaxedosis und -intervall ($< 80 \%$, $\geq 80 \%$, Studienarme 1 und 2) • Schwere der Hämophilie zur Basisuntersuchung (geschätzte Anzahl an Blutung in vergangenen 12 Monaten: 1–11, 12–23, 24–35, ≥ 36) • Patienten ohne Protokollverletzung • Vorbehandlung • Behandlungsdauer mit Eftrenonacog alfa (mind. 3 Monate, mind. 6 Monate) • Anzahl Zielgelenke: keine, \leq Median der Studienteilnehmer, $>$ Median der Studienteilnehmer • Alter (12–17 Jahre, 18–64 Jahre, 65 Jahre und älter) • Sequenzielle PK-Subgruppe aus Studienarm 1

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ED: Expositionstag; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; PK Pharmakokinetik

Insgesamt wurden sieben Änderungen am Studienprotokoll (Original vom 5. November 2009) vorgenommen. Die Änderungen nach Beginn der aktiven Studienphase betrafen u. a. leichte Veränderungen zu Initial-, Maximaldosen und Dosisanpassungen von Eftrenonacog alfa. Das folgende Amendement enthielt für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen:

Amendement 4 am 7. Februar 2011

Veränderung der Kriterien zur Einschätzung des Ansprechens bei Blutungen: Hierbei wurden vor dem Amendement Einschätzungen zum Ansprechen im Vergleich zu bisher verwendeten FIX-Präparaten vorgenommen. Nach dem Amendement erfolgte die Einschätzung auf Basis von Schmerz und Blutstillung ohne Bezug zu bisher verwendeten Präparaten.

Das finale Protokoll (Version 6) wurde am 31. Mai 2012 angefertigt.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie B-LONG

Intervention: Eftrenonacog alfa
<p>Dosis</p> <p><u>Studienarm 1 (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe)</u></p> <p>Patienten in Studienarm 1 werden für 52 (± 1) Wochen mit Eftrenonacog alfa behandelt, um mindestens 50 Expositionstage (ED) zu erreichen.</p> <p><i>Sequenzielle PK-Gruppe</i></p> <p>Pharmakokinetik I: Patienten erhalten eine einzelne intravenöse Dosis BeneFIX® mit 50 IU/kg über 10 (± 2) Minuten unter medizinischer Überwachung. Anschließend folgt eine bis zu 96 Stunden dauernde</p>

Intervention: Eftrenonacog alfa

Probenentnahme zur Bestimmung der PK.

Sobald die Bestimmung der PK für BeneFIX® abgeschlossen ist, erhalten die Patienten eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 IU/kg über 10 (\pm 2) Minuten unter medizinischer Überwachung, auf die eine Probenentnahme zur Bestimmung der PK von bis zu 240 Stunden (10 Tage) folgt.

Studienmedikation: Die Patienten erhalten Eftrenonacog alfa einmal wöchentlich (alle 7 Tage) mit einer Dosis von 50 IU/kg oder der Dosis, die durch die PK des Patienten angezeigt ist, vom Patienten selbst oder in einer Klinik bis zur Woche 25 verabreicht.

Pharmakokinetik II: In Woche 26 wird, durch die Verabreichung von Eftrenonacog alfa mit einer Dosierung von 50 IU/kg i.v. über 10 Minuten unter medizinischer Überwachung, eine wiederholte Untersuchung der PK durchgeführt. Die Probenentnahme zur Bestimmung der PK dauert bis zu 240 Stunden (10 Tage). Anschließend kehren die Patienten zu ihrer wöchentlichen Applikation zurück bis insgesamt 52 (\pm 1) Wochen Behandlung erreicht sind, sodass mindestens 50 ED erreicht wurden.

Nicht Sequenzielle PK-Gruppe

Pharmakokinetik: Patienten erhalten eine einzelne intravenöse Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 IU/kg über 10 (\pm 2) Minuten unter medizinischer Überwachung und es folgt eine gekürzte Probenentnahme zur Bestimmung der PK bis zu 240 Stunden.

Studienmedikation: Anschließend werden die Patienten weiter mit einer Dosis von 50 IU/kg oder der Dosis, die durch die PK des Patienten angezeigt ist, einmal wöchentlich (alle 7 Tage) bis zu 52 (\pm 1) Wochen lang behandelt.

Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe)

Die Patienten sollen für 26 Wochen mit Eftrenonacog alfa behandelt werden, um ungefähr 50 ED zu erreichen.

Pharmakokinetik: Alle Patienten in Studienarm 2 bekommen eine einzelne intravenöse Dosis Eftrenonacog alfa von 100 IU/kg über 10 (\pm 2) Minuten unter medizinischer Überwachung verabreicht. Die Probenentnahme zur Bestimmung der PK findet über bis zu 336 Stunden statt.

Studienmedikation: Im Anschluss an die Bestimmung der PK erhalten alle Patienten Eftrenonacog alfa mit 100 IU/kg alle 10 Tage oder in einem Intervall, das durch die Untersuchung der PK bestimmt wurde und einen Ziel-Talspiegel von 1–3 % oberhalb des Baselinewertes für bis zu 50 ED sichert.

Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung)

Die Patienten sollen Eftrenonacog alfa als Bedarfsbehandlung („on-demand“) für bis zu 52 (\pm 1) Wochen erhalten.

Pharmakokinetik: Alle Patienten in Studienarm 3 erhalten eine einzelne intravenöse Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 IU/kg unter medizinischer Überwachung, um die PK-Untersuchung zu Baseline durchzuführen.

Studienmedikation: Sobald ein Patient die PK-Probe abgeschlossen hat, werden alle folgenden Dosen Eftrenonacog alfa nach Bedarf („on demand“) für die Behandlung von Blutungsereignissen (spontan oder traumainduziert) mit einer Dosis von ungefähr 20 bis 100 IU/kg verabreicht. Die gewählte Dosis basiert auf dem Ergebnis der PK des einzelnen Patienten, der Art der Blutungsepisode und dem Ansprechen auf die Gabe von Eftrenonacog alfa.

Dosis: 20 bis 100 IU/kg oder die Dosis, die durch die PK des Patienten angezeigt ist, um ein Plasmalevel von 20 bis 100 % zu erreichen, wie es für die Behandlung von milden oder schweren Blutungen benötigt wird.

Studienarm 4 (perioperatives Management)

Alle Patienten in Studienarm 4 erhalten eine einzelne intravenöse Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 IU/kg unter medizinischer Überwachung, um die PK-Untersuchung zu Baseline durchzuführen. Es sei denn, sie wurden in Studienarm 2 eingeschlossen, in dem Patienten eine einzelne intravenöse Dosis Eftrenonacog alfa mit 100 IU/kg für die PK-Untersuchung zu Baseline erhalten. Empfehlungen für die Dosierung von Eftrenonacog alfa während einer Operation werden vom Sponsor in Rücksprache mit dem Untersucher/Chirurg gegeben und basieren auf der PK-Untersuchung, die vor der Operation durchgeführt wurde, auf der Art der Operation, auf dem FIX-Ziellevel, das für die Operation benötigt wird, auf dem Ansprechen auf Eftrenonacog alfa während der Operation und auf dem klinischen Zustand des Patienten. Falls der Patient eine postoperative Prophylaxe benötigt, basieren die Dosierung und das Intervall auf den Baseline-PK-Untersuchungen.

Intervention: Eftrenonacog alfa

Dosis: 40 bis 100 IU/kg Eftrenonacog alfa nach Bedarf zur Prophylaxe bei einer Operation (perioperatives Management) und zur Behandlung von Blutungsepisoden.

Dosisanpassungen:Studienarm 1:

Anpassungen der Dosis werden basierend auf einem periodischen Monitoring der Talspiegel in Woche 4, 16, 26 und 39 gemacht.

Anpassungen können folgendermaßen vorgenommen werden:

- Falls die PK darauf hindeutet, dass der Talspiegel des Patienten am Ende der Woche 3 % oder mehr über Baseline liegt, wird die Dosis reduziert, um einen Talspiegel von 1–3 % über Baseline zu erreichen:
 - Dosisenkung sollte nicht kleiner als 10 IU/kg sein
 - Minimaldosis, die verabreicht werden kann, beträgt 20 IU/kg
 - Falls eine Dosis \leq 20 IU/kg benötigt wird, soll der Untersucher den Sponsor konsultieren
- Falls die PK darauf hindeutet, dass der Talspiegel des Patienten am Ende der Woche weniger als 1 % über Baseline liegt, wird die Dosis erhöht, um einen Talspiegel von 1–3 % über Baseline zu erreichen:
 - Dosissteigerung sollte nicht kleiner als 10 IU/kg sein
 - Maximaldosis, die verabreicht werden kann, beträgt 100 IU/kg
 - Falls der Zielkorridor nicht erreicht werden kann, sollte eine Plasmaprobe auf Hemmkörper durchgeführt werden, um Hemmkörper auszuschließen
 - Falls eine Dosis \leq 100 IU/kg benötigt wird, soll der Untersucher den Sponsor konsultieren

Eine wiederholte Talspiegelmessung wird ungefähr einen Monat nach einer erfolgten Dosisanpassung durchgeführt und wird monatlich solange wiederholt, bis keine zusätzlichen Anpassungen gemäß der Anpassungsregeln mehr notwendig sind.

In diesem Studienarm wird nur die Dosis von Eftrenonacog alfa angepasst. Falls der Patient aufgrund einer ungewöhnlichen PK-Charakteristik oder nicht hinnehmbaren Blutungen, die nicht durch eine höhere Dosis behandelt werden können, eine Änderung des Dosisintervalls benötigt, muss er die Studie abbrechen.

Studienarm 2:

Falls die Talspiegel nicht innerhalb 1–3 % über Baseline liegen, wird das Intervall angepasst (verkürzt oder verlängert), um den Talspiegel des Patienten zu erreichen. Die Dosis wird in diesem Studienarm nicht angepasst.

Nachdem Intervallanpassungen vollzogen wurden, wird eine wiederholte Messung des Talspiegels durchgeführt, nachdem der Patient ungefähr seine zweite Dosis nach Anpassung des Intervalls erhalten hat.

In diesem Studienarm wird nur das Intervall von Eftrenonacog alfa angepasst. Falls der Patient aufgrund einer ungewöhnlichen PK-Charakteristik oder nicht hinnehmbaren Blutungen eine Änderung der Dosis benötigt, muss er die Studie abbrechen.

Studienarm 3:

Patienten erhalten Eftrenonacog alfa nach Bedarf („on demand“) für die Behandlung von Blutungsepisoden (spontan oder traumainduziert). Die zu verabreichende Dosis für ein Blutungsereignis zielt auf eine Spanne im FIX-Level von 20–100 %. Die ausgewählte Dosis basiert auf dem Ergebnis der PK-Untersuchung des einzelnen Patienten, der Art der Blutungsepisode und dem Ansprechen auf die Gabe von Eftrenonacog alfa.

Darreichung und Darreichungsform:Eftrenonacog alfa

Eftrenonacog alfa wurde als Kit bestehend aus verschiedenen Komponenten zur Verfügung gestellt: eine Ampulle mit dem lysophilisierten Arzneimittel, eine mit Verdünnungsmittel befüllte Spritze, eine Medimop-Filtervorrichtung und eine Butterfly-Kanüle mit Infusionsset.

BeneFIX®

BeneFIX® wird vom Sponsor als lysophilisiertes Arzneimittel mit einem Verdünnungsmittel zur Wiederherstellung mit einer Potenz von ca. 1000 IU je Ampulle bereitgestellt.

Intervention: Eftrenonacog alfa
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Folgende Medikationen sind nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutprodukte wie rote Blutkörperchen, Blutplättchen und gefrorenes Frischplasma (Ausnahme: es wird während einer Operation oder in der Akutversorgung benötigt) • Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen; aber: andere nichtsteroidale Antirheumatika sind erlaubt • Medikamente, die die Immunfunktion beeinträchtigen wie Steroide oder Chemotherapie. Ribavirin und Interferon zur Behandlung einer Hepatitis sind erlaubt; Routineimpfungen sind ebenfalls erlaubt (z. B. Grippeimpfstoff) • Jedes andere FIX-Präparat (Ausnahme: PK mit BeneFIX®) <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Patienten sollten bis zur Erlaubnis durch den Untersucher nicht damit beginnen neue Medikationen einzunehmen (inklusive nicht verschreibungspflichtiger Medikamente und pflanzlicher Präparate). Medikationen, die innerhalb von 30 Tagen vor Screening verabreicht wurden, sowie begleitende Therapien und Prozeduren müssen im elektronischen Fallberichtsbogen (eCRF) festgehalten werden. Unerwünschte Ereignisse, die der Verabreichung dieser Therapien oder Prozeduren zuzuordnen sind, müssen im eCRF dokumentiert werden.</p> <p>Jegliche Therapie, die notwendig für das Wohlergehen der Studienteilnehmer war, konnte nach Ermessen des Untersuchers verabreicht werden und musste im eCRF festgehalten werden. Kein anderes Medikament, das sich in Überprüfung befindet, darf als Begleitmedikation eingesetzt werden. Die Patienten dürfen nicht an einer anderen klinischen Studie teilnehmen.</p>

Abkürzungen: ED: Expositionstag; FIX: Faktor IX, PK: Pharmakokinetik,

2.4.2 Studie Kids B-LONG

In diesem Abschnitt werden das Design, die Intervention und die Patientenpopulation der Studie Kids B-LONG beschrieben.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie Kids B-LONG

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3, in der die Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei vorbehandelten Kindern mit Hämophilie B untersucht wurde.</p> <p>Nach der Screeningphase erfolgte die Untersuchung der Pharmakokinetik (PK-Phase) von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu einem anderen FIX-Präparat. Dazu erfolgte eine Wash-out-Periode, in der keine Behandlung mit FIX erfolgte, bevor FIX an 6 definierten Zeitpunkten appliziert wurde. Nach einer weiteren Wash-out-Phase erfolgte die Applikation von Eftrenonacog alfa an 8 definierten Zeitpunkten.</p> <p>An die PK-Phase schloss sich die Untersuchung der Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa an mindestens 50 Expositionstagen (ED) mit dem Auftreten von Hemmkörpern als primärem Endpunkt der Studie an.</p> <p>Die Studie galt gemäß folgender Kriterien als abgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mind. 20 Studienteilnehmer, je 10 Patienten im Alter < 6 Jahre und zwischen 6 und < 12 Jahren, die adäquate Daten zur Pharmakokinetik aufweisen und • je 10 Patienten je Altersgruppe, die valide Daten zum Auftreten von Hemmkörpern zu oder nach Expositionstag 50 aufweisen. <p>Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten in die Extensionsstudie B-YOND eingehen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung						
Population	<p>Pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert als ≤ 2 IU/dl [$\leq 2\%$] endogene FIX oder bestätigter Genotyp)</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></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 FIX-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 in den vergangenen 6 Monaten die Viruslast < 400 Kopien/ml betragen, die CD4-Zahl ≥ 200 Zellen/μl und die Blutplättchenzahl ≥ 100.000 Zellen/μl. • Keine Vorgeschichte oder aktuell detektierbare Hemmkörper, dies umfasste das Folgende: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mind. 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. 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. • 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><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></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) • Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Probanden für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht. • Gleichzeitige systemische Behandlung mit einer Chemotherapie und/oder 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 Studie mit anderen Prüfpräparaten • Operative Eingriffe innerhalb von 30 Tagen unmittelbar vor der Screening-Visite (Terminverschiebung und nachfolgendes Screening ist jedoch möglich) 						
Intervention und Zahl der Patienten	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="596 1771 1203 1816">Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa</th> </tr> <tr> <th data-bbox="596 1823 900 1861">< 6 Jahre</th> <th data-bbox="904 1823 1203 1861">6 bis < 12 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="596 1868 900 1899">N=15</td> <td data-bbox="904 1868 1203 1899">N=15</td> </tr> </tbody> </table>	Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa		< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre	N=15	N=15
Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa							
< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre						
N=15	N=15						

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> ca. 15 Monate</p> <p>Screening und Untersuchung der Pharmakokinetik: 3 Monate</p> <p>Untersuchung der Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa: bis zu 50 Wochen \pm 1 Woche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient eingeschlossen und erste Dosis FIX: 11. Mai 2012 • Erster Patient erste Dosis Eftrenonacog alfa: 8. Juni 2012 • Letzter Patient letzte Dosis Eftrenonacog alfa: 24. November 2014 • Status: abgeschlossen <p><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p>Die Studie wurde in 16 klinischen Zentren in 6 Ländern durchgeführt: <i>Australien, Irland, Niederlande, Südafrika, Großbritannien, USA.</i></p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Hemmkörpern <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen pro Patient • Annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (4-Punkte-Bewertungsskala) • Totaler annualisierter Verbrauch für die Prophylaxe pro Patient • Totaler annualisierter Verbrauch für die Behandlung auftretender Blutungen pro Patient • Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zu einer Blutungsepisode • Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden • Anzahl UE und SUE • Pharmakokinetik-Endpunkte wie z. B. Konzentration C_{max}, Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Ausscheidung/Elimination (CL) <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <p>PRO-Endpunkte, gesundheitsbezogene Endpunkte (Morbidität) bedingt durch Hämophilie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kinder ○ Proxyversion für Eltern • Hemo-Sat Patient Satisfaction Scale für Eltern • EQ-5D Youth (EQ-5D-Y) für Kinder • Anzahl hämophiliebedingter Hospitalisierungen außer geplante Hospitalisierungen, die zu Screening dokumentiert wurden • Anzahl hämophiliebedingter Hospitalisierungstage • Anzahl hämophiliebedingter Notaufnahmebesuche • Anzahl hämophiliebedingter Arztbesuche außer Studienvisiten • Anzahl Fehltage Kindergarten oder Schule • Anzahl Fehltage Arbeit der Eltern durch Pflege des Kindes
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 6 Jahre, 6 - \leq 12 Jahre • Patienten mit operative Eingriffen • Annualisierte Blutungsrate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Art des Blutungsereignisses: spontan, traumainduziert ○ Blutungslokation: Gelenk, Muskel, innere Blutung, Haut/Schleimhaut ○ Kombinationen aus Art und Lokation der Blutung: spontane Gelenkblutung, spontane Muskelblutung, spontane innere Blutung, spontane Haut-/Schleimhautblutung, traumainduzierte Gelenkblutung, traumainduzierte Muskelblutung, traumainduzierte innere Blutung, traumainduzierte Haut-/Schleimhautblutung

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik des FAS (full analysis set): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Blutungen in den vergangenen 12 Monaten: keine, ≥ 1 ○ Behandlung vor Studienbeginn: Prophylaxe, Bedarfsbehandlung ○ Anzahl Zielgelenke: keine, \leq Median der Studienteilnehmer, $>$ Median der Studienteilnehmer • Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ethnie: weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, andere ○ Region: Europa, Nordamerika, Andere

Abkürzungen: ED: Expositionstage; FAS: full analysis set; FIX: Faktor IX

Das Studienprotokoll (Original vom 8. Juli 2011) wurde zweimal (2. August 2011 und 7. März 2013) geändert. Konkrete Informationen zur ersten Änderung waren aus den eingereichten Unterlagen nicht zu entnehmen. Die zweite Änderung erfolgte nach Beginn der Studie und betraf die Kategorisierung der PRO-Endpunkte als explorative Endpunkte, eine Interimsanalyse zur Pharmakokinetik sowie die Erhöhung der Fallzahl von 20 auf 26 Teilnehmer. Diese Änderungen werden als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie Kids B-LONG

Intervention: Eftrenonacog alfa als Prophylaxeregime
<p>Dosis</p> <p>Pharmakokinetik (PK): Alle Patienten wurden einer vergleichenden PK-Messung unterzogen. Dazu wurde eine Messung der Pharmakokinetik vor Verabreichung eines FIX-Präparats (mit 50 IU/kg) und an fünf Zeitpunkten (bis zu 48 Stunden) nach der Verabreichung durchgeführt. Nach einer Wash-out-Phase folgte eine PK-Messung vor einer Injektion Eftrenonacog alfa (mit 50 IU/kg) und an sieben Zeitpunkten (bis zu 168 Stunden) nach der Injektion.</p> <p>Studienmedikation: Sofort nach der letzten Probenentnahme zur Bestimmung der Pharmakokinetik wurde in der Klinik die erste prophylaktische Dosis von ca. 50–60 IU/kg Eftrenonacog alfa i.v. appliziert. Ersatzweise konnte mit einer Dosis bis 50 IU/kg Eftrenonacog alfa bis zum bevorzugten Wochentag der wöchentlichen Applikation der Medikation überbrückt werden. Nach der Initialapplikation wurde die Studienmedikation alle 7 Tage (± 1 Tag) 50 Wochen (± 1 Woche) oder bis Erreichen von 50 Expositionstagen (ED) verabreicht.</p> <p>Dosisanpassungen</p> <p>Der Untersucher ist angehalten die niedrigste effektive Dosis der Prophylaxe, basierend auf den Untersuchungen zur Pharmakokinetik einzusetzen. Bei Auftreten einer Spontanblutung sollte, sofern möglich, die Dosis der Prophylaxe angepasst werden. Treten keine Blutungen auf, kann die Dosis an Eftrenonacog alfa herabgesetzt werden.</p> <p>Dosis und Applikationsintervalle können folgendermaßen angepasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosissteigerung bzw. -senkung um mind. 10 IU/kg • Maximaldosis zur Prophylaxe 100 IU/kg/Injektion • Falls das wöchentliche Intervall von 100 IU/kg nicht ausreichend ist, kann der Abstand zwischen den Injektionen verkürzt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Maximalfrequenz beträgt 2 Mal pro Woche ○ Minimalfrequenz 1 Mal pro Woche • Zur Prävention von Blutungen kann die Maximaldosis überschritten werden und bis zu 150 IU/kg verabreicht werden (z. B. Operationen) <p>Nach Operationen und nach Abschluss der postoperativen Phase sollen die Patienten auf das präoperative Regime der Gabe von Eftrenonacog alfa zurückkehren.</p>

Intervention: Eftrenonacog alfa als Prophylaxeregime
<p>Darreichung und Darreichungsform</p> <p>Eftrenonacog alfa wurde als Kit bestehend aus verschiedenen Komponenten zur Verfügung gestellt: Ampulle mit dem lysophilisiertem Arzneimittel, eine vorab mit Verdünnungsmittel befüllte Spritze, ein Ampullenadapter und eine Butterfly-Kanüle mit Infusionsset.</p> <p>Elternteile oder Kinder, die zur Selbstinjektion fähig sind, werden in der Applikation von Eftrenonacog alfa geschult.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Jede andere Studienmedikation bzw. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie war nicht erlaubt. Folgende Medikation war nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure • Systemische Behandlung mit einer Chemotherapie und/oder einem immunsuppressiv wirkenden Arzneimittel (Ausnahmen: inhalative Steroide für die Behandlung von Asthma oder akuten allergischen Episoden und Routineimpfungen) • Jedes andere FIX-Präparat (Ausnahme: Behandlung mit FIX in Vorstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und bis Beginn der Wash-out-Phase) <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Jegliche Therapie, die notwendig für das Wohlergehen der Studienteilnehmer war, konnte nach Ermessen des Untersuchers verabreicht werden und musste im eCRF festgehalten werden.</p>

Abkürzungen: eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; FIX: Faktor IX; i.v.: intravenös

2.4.3 Studie B-YOND

In diesem Abschnitt werden das Design, die Intervention und die Patientenpopulation der Studie B-YOND beschrieben

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie B-YOND

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte, multizentrische Extensionsstudie zur Einschätzung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit des rekombinanten humanen Koagulationsfaktors-IX-Fusionsprotein (rFIXFc) bei der Prävention und Behandlung von Blutungen in vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B.</p> <p>Nach der Screeningvisite wurde den geeigneten Teilnehmern ihr aus der vorherigen Studie zugeordnetes Therapieregime i.v. verabreicht. Die Nachbeobachtung dauert derzeit noch an und wird bis Erreichen von 100 Expositionstagen (ED) oder 4 Jahren fortgeführt. Der primäre Endpunkt ist das Auftreten von Hemmkörpern.</p>
Population	<p>Patienten mit Hämophilie B der Studien B-LONG, Kids B-LONG oder einer anderen Studie, in der Eftrenonacog alfa untersucht wurde.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die vormals in den Studien B-LONG, Kids B-LONG oder einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben. <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter Hemmkörper mit hohem Titer ($\geq 5,00$ BE/ml). • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.

Charakteristikum	Beschreibung						
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Insgesamt wurden 116 Patienten in die Extensionsstudie aufgenommen</p> <table border="1" data-bbox="596 389 1203 515"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="596 389 1203 432">Intervention mit Eftrenonacog alfa</th> </tr> <tr> <th data-bbox="596 432 900 474">B-LONG</th> <th data-bbox="904 432 1203 474">Kids B-LONG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="596 474 900 515">N=93</td> <td data-bbox="904 474 1203 515">N=23</td> </tr> </tbody> </table>	Intervention mit Eftrenonacog alfa		B-LONG	Kids B-LONG	N=93	N=23
Intervention mit Eftrenonacog alfa							
B-LONG	Kids B-LONG						
N=93	N=23						
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> Erster Patient erste Visite: 8. Dezember 2011. Studiendauer: mindestens 100 ED bzw. bis zu 4 Jahre oder bis Eftrenonacog alfa kommerziell in dem jeweiligen Land verfügbar ist. Status: laufend Datenschnitt: 17. Oktober 2014 Pädiatrische Patienten (Kids B-LONG): n=2 Studie beendet, n=21 laufende Teilnahme Erwachsene Patienten (B-LONG): n=18 Studie beendet, n=7 Studienabbruch, n=68 laufende Teilnahme</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 47 klinischen Zentren in 18 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Hongkong, Indien, Italien, Japan, Polen, Südafrika, Schweden, Großbritannien, USA.</p>						
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Hemmkörpern <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsrate • Annualisierte Rate an spontanen Gelenkblutungen • Expositionstage pro Patient und Jahr • Verbrauch Eftrenonacog alfa als Gesamtdosis pro Patient und Jahr • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (4-Punkte-Bewertungsskala) durch Patient. • Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (4-Punkte-Bewertungsskala) durch Behandler. <p><u>Hauptendpunkte in Subgruppe der Operierten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der chirurgischen Prophylaxe auf einer 4-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg • Anzahl Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während der Operation benötigt wurden • Geschätzter Blutverlust (ml) während der Operation und der post-operativen Phase • Anzahl der benötigten Transfusionen während des operativen Eingriffs <p><u>Patient-reported outcomes (PRO-Instrumente)¹⁾:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Haem-A-QoL • Haemo-QoL • Hemo-Sat-Patient Satisfaction Scale für Eltern/Erziehungsberechtigte, Version 15 • Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) Version 2.0 • EQ-5D-Y • EQ-5D-3L <p><u>Andere patientenberichtete Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Hospitalisierungen (ohne geplante Hospitalisierungen und planbare Operationen) dokumentiert bei Visite 1 und Notoperationen • Anzahl Notaufnahmebesuche 						

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Arztbesuche (außer Studienvisiten) • Anzahl Krankenhaustage • Fehltage Arbeit, Schule/Kindergarten • Anzahl Fehltage Arbeit der Eltern/Erziehungsberechtigten
Subgruppenanalysen	keine

¹⁾ Der Einsatz erfolgte, sofern dieses Instrument bereits in den vorhergehenden Studien eingesetzt wurde.

Abkürzungen: i.v.: intravenös

Das Studienprotokoll (Original vom 29. Juni 2011) wurde dreimal geändert. Nennenswerte Änderungen waren die Erhöhung der Dosis von 1–3 % auf 5 % des FIX-Talspiegels im Prophylaxeregime bei Auftreten von Blutungen und die Definition von Blutungen bzgl. Zeitraum und ihrer Therapie. Allerdings erscheinen diese Änderungen nicht bewertungsrelevant.

Das finale globale Protokoll wurde am 13. November 2013 bzw. die finalen länderspezifischen Protokolle für Großbritannien am 2. Dezember 2013, für Schweden am 18. Dezember 2013 und für China am 10. Dezember 2013 erstellt.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie B-YOND

Intervention: Eftrenonacog alfa
<p>Behandlungsregime</p> <p>Patienten, 12 Jahre oder älter, werden einem individuellen oder personalisierten Prophylaxeregime oder einer Bedarfsbehandlung mit Eftrenonacog alfa unterzogen. Ein Behandlungswechsel vom Prophylaxe- zum Bedarfsregime oder umgekehrt ist im Verlauf der Studie möglich.</p> <p>Patienten jünger als 12 Jahre erhalten ausschließlich das Prophylaxeregime und können keine Bedarfsbehandlung erhalten.</p> <p>Alle Regimeänderungen müssen vom medizinischen Monitor genehmigt und in der elektronischen Patientenakte vermerkt werden.</p> <p>Dosis</p> <p>Die Startdosis ergibt sich für jeden Teilnehmer aus der vorherigen Studie zu Eftrenonacog alfa. In der Studie B-LONG waren Dosen zwischen 20 und 100 IU/kg erlaubt. Die Startdosis in der Studie Kids B-LONG lag bei ca. 50 IU/kg bis 60 IU/kg, wobei Dosis- und Intervallanpassungen bis zu 100 IU/kg zweimal pro Woche bis zum Erreichen der adäquaten FIX-Aktivität vorgesehen waren.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u></p> <p>Die Dosis ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, der Art und Schwere der Blutung und in manchen Fällen vom FIX-Peaklevel. Das PK-Profil als auch die Dosierungshöhe aus der vorangegangenen Studie können ebenfalls herangezogen werden.</p> <p><u>Prophylaxeregime:</u></p> <p>Falls Blutungsepisoden auftreten, so kann die Dosis gesteigert werden bis der Talspiegel bis zu 5 % des Baselinespiegels beträgt. Bei Kindern kann die Dosis maximal 100 IU/kg bei einer zweimaligen Gabe pro Woche betragen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wöchentliche Prophylaxe: Dosis: 20 bis 100 IU/kg alle 7 Tage basierend auf der vorherigen Studie und individuellen PK-Daten. • Individualisierte Prophylaxe: Dosis 100 IU/kg alle 8 bis 16 Tage oder zweimal im Monat Tage basierend auf der vorherigen Studie und individuellen PK-Daten. • Personalisierte Prophylaxe: falls eine optimale Prophylaxe durch die wöchentliche oder individualisierte Prophylaxe nicht möglich ist, bestehen folgende personalisierte Dosisoptionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gabe einer „Präventionsdosis“ bei anstrengender körperlicher Aktivität; ○ FIX-Level > 5 % zu Baseline, falls durch Blutungsereignisse und/oder Aktivitätslevel angezeigt;

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Eftrenonacog alfa

<p>Intervention: Eftrenonacog alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zweimal in der Woche die halbe Dosis, statt einmal die Gesamtdosis (z. B. 25 IU/kg, zweimal pro Woche statt 50 IU/kg einmal pro Woche). <p>Weitere Optionen sind nach Absprache mit dem medizinischen Monitor möglich und müssen im eCRF dokumentiert werden.</p> <p><u>Operation und Rehabilitation</u></p> <p>Im Falle von Not- bzw. planbaren Operationen während der Studienphase können Teilnehmer mit der Dosis und dem Regime behandelt werden, welches für notwendig erachtet wird. Alle großen chirurgischen Eingriffe werden als SUE berichtet.</p> <p>Patienten kehren nach der post-operativen Phase und Rehabilitationsperiode zu ihrem ursprünglichen Regime von Eftrenonacog alfa zurück.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Jede andere Studienmedikation war nicht erlaubt.</p> <p>Folgende Medikation war nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure mit einer Dosis > 81 mg • systemische Behandlung mit einer Chemotherapie und/oder einem immunsuppressiv wirkenden Arzneimittel (außer angeordnet nach Rücksprache mit medizinischem Monitor) • jedes andere FIX-Präparat (Ausnahme: Auftreten einer lebensbedrohlichen Situation/Unfall und der Sponsor ist damit einverstanden den Patienten weiterhin in der Studie zu belassen) <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Jegliche Therapie, die notwendig für das Wohlergehen der Studienteilnehmer war, konnte nach Ermessen des Untersuchers verabreicht werden. Erlaubte Medikation umfassen Therapien gegen Hepatitis und/oder HIV, Impfungen, systemische und/oder inhalative Steroidbehandlung und nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente. Acetylsalicylsäure ist nur in geringen Dosen (≤ 81 mg) erlaubt. Jegliche Begleitmedikation muss in der elektronischen Patientenakte festgehalten werden.</p>

Abkürzungen: eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; FIX: Faktor IX; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; PK: Pharmakokinetik; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung werden folgende Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt (siehe Tabelle 7):

Tabelle 7: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft			In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		Studie B-LONG	Studie Kids B-LONG	Studie B-YOND	
Annualisierte Blutungsrate	Morbidität	● ¹⁾	●	●	●
FIX-Verbrauch		●	●	●	-
Dosierungsintervall		●	●	●	-
Tage seit letzter Injektion bis Behandlung neuer Blutungsepisode		●	●	n. e.	-
Tage zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungen		x	x	x	●

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Eftrenonacog alfa

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft			In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		Studie B-LONG	Studie Kids B-LONG	Studie B-YOND	
Ansprechen					
Einschätzung durch Patienten		•	•	•	•
Einschätzung durch Studienarzt		•	•	•	-
Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode		•	•	•	-
Wirksamkeit im perioperativen Management		•	•	•	-
PK-Parameter		•	•	n. e.	-
Aktivitätsveränderungen des Patienten		•	•	n. e.	•
Hospitalisierungen (Frequenz, Dauer)		x	x	x	•
EQ-5D-Y		n. e.	•	•	•
Haem-A-QoL		Lebensqualität	•	n. e.	•
Haemo-QoL	•		n. e.	•	•
CHO-KLAT	n. e.		•	•	•
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•	•	•
Hemmkörperbildung		• ¹⁾	• ¹⁾	• ¹⁾	•

• Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

x Endpunkt vom pU als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

- Endpunkt als nicht bewertungsrelevant eingestuft und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

¹⁾ Primärer Endpunkt.

Abkürzungen: n. e.: nicht erfasst; FIX: Faktor IX; PK: Pharmakokinetik; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU), dass „FIX-Verbrauch“, „Dosierungsintervall“, „Ansprechen durch Einschätzung des Studienarztes“, „Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode“, „Wirksamkeit im perioperativen Management“ sowie „PK-Parameter“ patientenrelevant sind, konnte nicht gefolgt werden. Diese Endpunkte werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Einschätzung basiert auf folgenden Gründen:

Der „Verbrauch des Studienmedikaments“, „Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode“, „Dosierungsintervall“ und „PK-Parameter“ bilden Dosis- und/oder Applikationsintervalle ab, welche per se nicht patientenrelevant sind. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.

„Zeit seit letzter Injektion bis Behandlung einer neuen Blutungsepisode“ wurde nicht als patientenrelevant eingestuft, da dieser Endpunkt direkt vom Dosierungsintervall abhängt und Dosierungsintervall nicht per se patientenrelevant ist. Hingegen wurde die Zeit zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungen in die Bewertung einbezogen. Dieser Endpunkt spiegelt die Zeit ohne behandlungsbedürftige Blutungen wider und ist somit als Kenngröße der Morbidität patientenrelevant.

Die Einschätzung zum „Ansprechen beurteilt durch den Studienarzt“ basiert auf der Anzahl der Injektionen und der Dosis an Eftrenonacog alfa zur Therapie eines Blutungsereignisses. Diese Elemente sind, wie oben bereits dargelegt, nicht patientenrelevant und sollten sich in den Endpunktkategorien Lebensqualität und Sicherheit niederschlagen.

Die „Wirksamkeit im perioperativen Management“ wird anhand der verabreichten Dosen der Studienmedikation, der Anzahl an Bluttransfusionen und dem geschätzten Blutverlust beurteilt. Diese Kriterien sind nicht patientenrelevant. Sofern über diese Elemente ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Zustände bzw. eine verlängerte Wundheilung abgebildet werden sollte, so sollte sich dies wiederum in den Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität widerspiegeln.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 8 bis 10.

In der Endpunktkategorie Mortalität wurden keine Endpunkte definiert. Der pU führt im Modul 4 des Dossiers [21] aus, dass Mortalität in der Endpunktkategorie Sicherheit berücksichtigt sei.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Annualisierte Blutungsrate (ABR)
Operationalisierung	<p><u>Annualisierte Blutungsrate während der Studie</u></p> <p>Die Anzahl der Blutungen wurden während der Studienphase vom Patienten selbst oder von dessen Erziehungsberechtigten mittels elektronischem Patiententagebuch dokumentiert. Ein Training zu Baseline und regelmäßige Reviews im Verlauf der Studie wurden durchgeführt. Angaben zu Blutungsepisoden während der PK-Phase in Kids B-LONG und während Hospitalisierungen wurden vom Chirurg oder Untersucher getätigt.</p> <p>Die Klassifikation nach Art (spontan oder traumainduziert) und Lokalisation (Gelenk, Muskel, innenliegende Blutung, Haut/Schleimhaut) der Blutung wurde vom Patienten vorgenommen. Allerdings konnte der Untersucher eine Reklassifizierung bzgl. Blutungsart vornehmen.</p> <p>Folgende Definition lag einer Blutungsepisode zugrunde: eine Blutungsepisode startete bei den ersten Anzeichen einer Blutung und endete 72 Stunden nach der letzten Behandlung.</p> <p>Diese Definition impliziert, dass nur behandlungsbedürftige Blutungen dokumentiert wurden.</p> <p>Waren während einer Blutungsepisode mehrere Lokalisationen betroffen, so wurde das als eine Blutungsepisode gezählt. Bei lokalisationsspezifischen Auswertungen wurde jeder betroffenen Lokalisation ein Ereignis zugeordnet mit Ausnahme, dass Blutungen</p>

Morbidität	
	<p>in mehr als einer Sub-Lokalisation auftreten (z. B. zwei verschiedene Gelenke), dann wurde nur ein Blutungsereignis der Lokalisation „Gelenke“ zugeordnet.</p> <p>Die Art der Blutungsereignisse wurde folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spontanblutung: ein Blutungsereignis unbekannter Ursache (ohne vorhergehendes Trauma, anstrengende körperliche Aktivität, wobei dies der Definition des Untersuchers unterlag). • Traumainduzierte Blutung: Blutung mit bekannter oder vermuteter Ursache. <p>Die annualisierte Blutungsrate wurde nach folgender Formel berechnet:</p> $ABR = \frac{\text{Anzahl Blutungsepisoden in Wirksamkeitsperiode}}{\text{Anzahl Tage der Wirksamkeitsperiode}} \times 365,25$ <p><i>Definition der Wirksamkeitsperiode:</i></p> <p><i>Studie B-LONG:</i></p> <p>Studienarme 1 und 2: Datum und Zeit der ersten Prophylaxedosis nach absolviertem PK-Sampling bis zur letzten verabreichten Dosis. Abgezogen werden die Periode zur wiederholten PK-Messung sowie Zeiträume, in denen chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden.</p> <p>Studienarm 3: Die Wirksamkeitsperiode startete 1 Minute nach der letzten PK-Probenentnahme und endete entweder am Datum des letzten Kontakts oder am Datum des letzten Patiententagebucheintrags. Die Wirksamkeitsperiode wurde 1 Minute vor Start einer Operation/Rehabilitation bis zum Tag nach dem Eingriff / der Rehabilitation unterbrochen.</p> <p><i>Studie Kids B-LONG:</i></p> <p>Die Wirksamkeitsperiode wurde definiert über die Dosisdaten bzw. -zeiten. Dabei wurden Zeitperioden für die PK-Messung und chirurgische Eingriffe/Rehabilitation nicht mitgezählt.</p> <p><i>Studie B-YOND:</i></p> <p>Die Wirksamkeitsperiode eines jeden Regimes ist das Zeitintervall, in dem der Patient mit Eftrenonacog alfa behandelt wurde. Davon ausgenommen sind Zeitintervalle, in denen chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden. Außerdem wurde die Wirksamkeitsperiode für Zeitintervalle größer 28 Tage im Prophylaxeregime adjustiert.</p> <p><u>Annualisierte Blutungsrate vor Studienbeginn</u></p> <p>Die ABR vor Studienbeginn wurde in den Studien B-LONG und Kids B-LONG erhoben. Informationen zum Modus waren nicht verfügbar.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung:</p> <p><u>Annualisierte Blutungsrate während der Studie</u></p> <p>Die Operationalisierung zur Erhebung der Blutungsereignisse während der Studie ist nachvollziehbar beschrieben. Jedoch lag keine Definition vor, wann eine Blutung als behandlungsbedürftig einzuschätzen war und von wem diese Einschätzung vorgenommen wurde. Die Definition der Wirksamkeitsperiode in der Studie B-YOND ist unklar, da die Adjustierung für lange behandlungsfreie Zeiträume im Prophylaxeregime nicht nachvollziehbar ist.</p> <p><u>Annualisierte Blutungsrate vor Studienbeginn</u></p> <p>Die Erhebung von der Anzahl der Blutungsereignisse vor Studienbeginn ist nicht näher beschrieben und kann deshalb nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Validität:</p> <p><u>Annualisierte Blutungsrate während der Studie</u></p> <p>Die Validität des Endpunkts ist gegeben.</p> <p>Allerdings ist eine Reklassifizierung der Art der Blutung auch bei fehlender Zustimmung des Patienten als fraglich anzusehen. Anlass oder Gründe für eine Reklassifizierung</p>

Morbidität	
	<p>wurden nicht näher beschrieben. Bei gleichzeitigem Auftreten von Blutungen an mehreren Lokalisationen, wurden diese Blutungen zu einem Ereignis zusammengefasst. Dies wird kritisch gesehen, da Blutungen nicht grundsätzlich in unmittelbarem Zusammenhang stehen müssen.</p> <p><u>Annualisierte Blutungsrate vor Studienbeginn</u></p> <p>Die Validität des Endpunkts ist aufgrund der mangelnden Informationen zur Operationalisierung unklar. Grundsätzlich ist die ABR ein valider Morbiditätsendpunkt.</p> <p>Patientenrelevanz:</p> <p>Häufigkeit und das Ausmaß von Blutungen (Art, Lokalisation) sind patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt annualisierte Blutungsrate während der Studie werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt annualisierte Blutungsrate vor Studienbeginn werden aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und unklarer Validität zur Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa ausgeschlossen.</p>
Endpunkt	Zeit zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungen
Operationalisierung	<p><u>Studie B-LONG</u></p> <p>Dieser Endpunkt umfasst die Zeit ab Behandlung einer akuten Blutungsepisode bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode. Es wurden nur traumainduzierte und spontane Blutungsereignisse in den Endpunkt eingeschlossen. Konnten Blutungsereignisse nicht eindeutig als spontan oder traumainduziert klassifiziert werden, so blieben diese unberücksichtigt. Blutungsereignisse wurden mittels des elektronischen Patiententagebuchs erfasst (vgl. „Annualisierte Blutungsrate“).</p> <p><u>Studie Kids B-LONG</u></p> <p>Dieser Endpunkt war in dieser Studie nicht vorgesehen.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung:</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität:</p> <p>Der Endpunkt ist eine valide Kenngröße der Morbidität und spiegelt die Zeit ohne eine behandlungsbedürftige Blutung wider.</p> <p>Patientenrelevanz:</p> <p>Der Endpunkt ist patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungen“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen.</p>
Operationalisierung	<p><u>Studie B-LONG</u></p> <p>Jeder Patient in den Studienarmen 1, 2 und 3 bewertet das Ansprechen auf die Behandlung von Blutungsepisoden auf einer 4-Punkte-Skala (exzellent, gut, moderat oder kein Ansprechen) mittels eines elektronischen Heimtagebuchs. Diese Einschätzung muss ungefähr 8 bis 12 Stunden nachdem die Injektion zur Behandlung der Blutungsepisode verabreicht wurde und bevor eine weitere Dosis Eftrenonacog alfa</p>

Morbidität	
	<p>zur Behandlung dieser Blutungsepisode verabreicht wurde erfolgen. Das Ansprechen konnte bei Patienten, die im Krankenhaus mit Eftrenonacog alfa wegen schwerer Blutungen behandelt wurden, auch vom Arzt eingeschätzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • exzellent: sofortige Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der initialen Injektion • gut: definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Injektion, aber ggf. wird mehr als eine Injektion nach 24 bis 48 Stunden für eine komplette Überwindung benötigt • moderat: wahrscheinlicher oder geringer vorteilhafter Effekt innerhalb von 8 Stunden nach der initialen Injektion und es wird mehr als eine Injektion benötigt • kein Ansprechen: keine Verbesserung oder der Zustand verschlechtert sich innerhalb von 8 Stunden nach der initialen Injektion <p>Die Einschätzung des Ansprechens auf alle Injektionen von Eftrenonacog alfa durch den Patienten wurde für die Studienarme 1, 2 und 3 sowie insgesamt für das FAS zusammengefasst. Die Anzahl und Prozentzahl der Injektionen für jede Kategorie wurden auf Basis aller Injektionen tabellarisiert. Die Prozentzahlen basierten auf der Gesamtanzahl an Injektionen, die für Blutungsepisoden, für die das Ansprechen bewertet wurde, verabreicht wurden. Als zusätzliche Analyse wurde die Prozentzahl nur auf Basis der ersten Injektion, die nach einer Blutungsepisode verabreicht wurde, ermittelt. Für diese Übersicht basierten die Prozentzahlen auf der Anzahl an Injektionen, die für Blutungsepisoden, für die das Ansprechen auf die erste Injektion bewertet wurde, verabreicht wurden.</p> <p><u>Studie Kids B-LONG</u></p> <p>In dieser Studie wurde das Ansprechen von den Bezugspersonen der Kinder bewertet. Die Definition der 4 Kategorien ist identisch zur Studie B-LONG und die Darstellung erfolgte ebenfalls wie in der Studie B-LONG.</p> <p>Die Einschätzung des Ansprechens des Patienten wurde für jede Alterskohorte einzeln und insgesamt für das FAS zusammengefasst.</p> <p>Der Untersucher hatte die Möglichkeit seine eigene Einschätzung über das Ansprechen derjenigen Patienten, die in der Klinik behandelt wurden, auf der gleichen 4-Punkte-Skala abzugeben.</p> <p><u>Studie B-YOND</u></p> <p>Die Definition der 4 Kategorien ist identisch zu den Studien B-LONG und Kids B-LONG und die Darstellung erfolgt ebenfalls wie in diesen Studien.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität: Die Validität des Endpunkts ist gegeben. Allerdings ist bei einer Einschätzung des Ansprechens als „exzellent“ oder „gut“ unklar, ob die Einschätzung auf einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik, auf einer Verbesserung der Blutungssymptome oder auf einer Verbesserung in beiden Aspekten basiert.</p> <p>Patientenrelevanz: Das vom Patienten eingeschätzte Ansprechen auf Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode ist patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Ansprechen auf Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen.</p>

Morbidität	
Endpunkt	Aktivitätsveränderung des Patienten
Operationalisierung	<p><u>Studie B-LONG:</u> Fragen bezüglich des Aktivitätslevels der Patienten wurden nicht im Studienprotokoll aber im eCRF aufgenommen. Antworten zum Fragebogen zur Erhebung der Aktivitätsveränderungen wurden nach Kategorien für Studienarm 1, 2 oder 3 für das FAS zusammengefasst. Die folgenden Antworten wurden bei jeder Visite erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient ist körperlich aktiver (mehr Aktivitäten oder intensivere Aktivität) als bei der vorhergehenden Visite • Der Patient ist körperlich gleichbleibend aktiv (Anzahl und Intensität) im Vergleich zum Zeitpunkt der vorhergehenden Visite • Der Patient ist körperlich weniger aktiv (weniger Aktivitäten oder weniger intensive Aktivität) als bei der vorhergehenden Visite <p><u>Studie Kids B-LONG</u> Die Veränderung der körperlichen Aktivität wird bei jeder Studienvisite nach Tag 1 unter Einbeziehung der folgenden Informationen durch die Bezugspersonen gesammelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Kind ist körperlich aktiver (mehr Aktivitäten oder intensivere Aktivität) als bei der vorhergehenden Visite • Das Kind ist körperlich weniger aktiv (weniger Aktivitäten oder weniger intensive Aktivität) als bei der vorhergehenden Visite • Das Kind ist körperlich gleichbleibend aktiv (Anzahl und Intensität) im Vergleich zum Zeitpunkt der vorhergehenden Visite
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung zur Erhebung der Aktivitätsveränderungen ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Es wird nicht definiert anhand welcher Art von Aktivitäten die Aktivitätsveränderung ermittelt wird. Zusätzlich ist in der Studie B-LONG nicht beschrieben, ob die Veränderung der Aktivität vom Untersucher oder vom Patienten selbst beurteilt wurde.</p> <p>Validität: Die Validität des Endpunkts ist sehr eingeschränkt. Zum einen werden Aktivitätsveränderungen nur im Vergleich zur vorherigen Visite, nicht aber als absolute Größe zu den entsprechenden Messzeitpunkten erhoben. Zusätzlich lässt sich, falls die Aktivitätsveränderung nicht vom Patienten selbst berichtet wurde, aus der Einteilung in drei Kategorien ohne die Verwendung einer Skala nicht folgern, ob Aktivitätsveränderungen groß genug sind, um als klinisch relevant angesehen zu werden. Ebenso kann durch diese Einteilung nicht nachvollzogen werden, in welchem Ausmaß sich die Aktivität eines Patienten von Studienvisite zu Studienvisite oder im Gesamtverlauf verändert hat.</p> <p>Patientenrelevanz: Die Aktivitätsveränderung des Patienten ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt „Aktivitätsveränderung des Patienten“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht eingeschlossen, da die Operationalisierung des Endpunkts nicht nachvollziehbar beschrieben, die Validität des Endpunkts sehr eingeschränkt und dadurch eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben ist.</p>

Morbidität	
Endpunkt	Hospitalisierungen, Notaufnahme- und Arztbesuche
Operationalisierung	<p><u>Studie B-LONG</u> Die Anzahl der Krankenhaustage sowie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Notaufnahmebesuche und Arztbesuche wurden bei jeder Studienvisite, beginnend zu Baseline (Visite 2) bis Visite 7 (Woche 52), erhoben.</p> <p><u>Studie Kids B-LONG</u> Angaben zur Anzahl der hämophiliebedingten Krankenhaustage sowie die Anzahl hämophiliebedingter Krankenhausaufenthalte, Notaufnahmebesuche und Arztbesuche wurden erhoben. Krankenhausaufenthalte, die bereits während des Screenings bekannt und geplant waren, wurden nicht einbezogen.</p> <p><u>Studie B-YOND</u> Angaben zur Anzahl der hämophiliebedingten Krankenhaustage sowie die Anzahl der hämophiliebedingten Krankenhausaufenthalte, Notoperationen, Notaufnahme- und Arztbesuche wurden erhoben. Krankenhausaufenthalte und planbare Operationen, die bereits während der Studienvisite 1 bekannt und geplant waren, wurden nicht einbezogen.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Es fehlen in allen Studienprotokollen und Studienberichten Angaben zum Modus und teils zum Zeitpunkt der Datenerhebung.</p> <p>Validität: Da keine Angaben zum Modus der Datenerhebung sowie Datenquellen (Selbstangaben durch Patienten, Patientenakten etc.) vorliegen, kann die Validität der Angaben nicht eingeschätzt werden.</p> <p>Patientenrelevanz: Der pU führt nicht aus, warum dieser Endpunkt aus seiner Sicht nicht patientenrelevant ist. Hospitalisierung und Frequenz der Arztbesuche bzw. Notaufnahmebesuche sind Kenngrößen zur Darstellung der Morbidität und deshalb als patientenrelevant einzuschätzen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und der unklaren Validität werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierung, Notaufnahme- und Arztbesuche“ nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen.</p>
Endpunkt	EQ-5D-Y
Operationalisierung	<p>Das Instrument in der Version 4.0 von 2001 kam in der Studie Kids B-LONG bei Teilnehmern im Alter zwischen 7 bis < 12 Jahren zum Einsatz. Der EQ-5D-Y ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes, welches zu gesundheitsökonomischen Evaluationen herangezogen wird. Der EQ-5D-Y besteht aus zwei Teilen. Zum einen umfasst das Instrument 5 Fragen/Dimensionen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobilität • Fähigkeit zur selbstständigen Pflege • Allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen oder körperliche Beschwerden • Angst/Sorgen

Morbidität	
	<p>Jede Dimension hat 3 Ausprägungen: keine Probleme, einige Probleme, schwerwiegende Probleme.</p> <p>Zum anderen erfolgt die Einschätzung des gegenwärtigen allgemeinen Gesundheitszustandes auf einer vertikalen visuellen Analogskala (VAS), die von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) reicht.</p> <p>Das Instrument wurde zum Screening und zu den Studienvisiten zu Woche 24 und 50 sowie am Ende der Behandlung eingesetzt. Dazu wurde den Teilnehmern ein Exemplar des EQ-5D-Y in einer Sprache ausgehändigt, die die betreffende Person fließend beherrschte.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung:</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar; allerdings fehlen Informationen darüber, bis zu welchem Alter die Erziehungsberechtigten das Instrument für das betreffende Kind ausfüllen.</p> <p>Validität:</p> <p>Der EQ-5D-Y ist ein modifiziertes und speziell für Adoleszente entwickeltes Version des EQ-5D [24]. Zur Entwicklung diente eine nicht repräsentative Stichprobe Kinder und Jugendlicher im Alter zwischen 8 und 18 Jahren aus Deutschland, Italien, Spanien und Schweden. Der EQ-5D-Y wurde vergleichend zum Ausgangsinstrument innerhalb einer großen zufällig gezogenen Stichprobe von Schülern aus Deutschland, Spanien und Südafrika untersucht. Dabei zeigte der Einsatz des EQ-5D-Y gegenüber dem EQ-5D Vorteile in der Verständlichkeit, Akzeptanz und Machbarkeit/Durchführbarkeit. Zudem wurde gezeigt, dass mittels des EQ-5D-Y häufiger Probleme berichtet wurden, die über den EQ-5D nicht erfasst wurden. Das gilt sowohl für die 5 Dimensionen als auch für die VAS zum allgemeinen Gesundheitszustand. Die Häufigkeit von fehlenden Werten bei Adoleszenten war geringer bei Einsatz des EQ-5D-Y als beim EQ-5D.</p> <p>Das Altersspektrum der Studie Kids B-LONG (0–12 Jahre) weicht vom Alter der zur Entwicklung und Validierung herangezogenen Stichprobe ab [24]. Es ist unklar, inwieweit der EQ-5D-Y auch für jüngere Patienten anwendbar ist und die psychometrischen Eigenschaften übertragbar sind. Außerdem liegen keine Informationen zur Performance und Validität des EQ-5D-Y vor, wenn Proxy (z. B. Erziehungsberechtigte) Angaben für Studienteilnehmer machen.</p> <p>Der EQ-5D wird zur Berechnung eines gesundheitsökonomischen Gesamtnutzwerts verwendet. Die Ergebnisse der Einzeldomänen werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Die EQ-5D-VAS wird als valider Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes eingestuft. Es liegen allerdings keine Informationen zur MID des EQ-5D-VAS vor, sodass die klinische Relevanz einer Veränderung auf dieser Skala unklar ist. Im vorliegenden Fall wird davon ausgegangen, dass die Einschätzungen zur Validität des EQ-5D auf den EQ-5D-Y übertragbar sind.</p> <p>Patientenrelevanz:</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse der VAS des EQ-5D-Y werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa in die Endpunktkategorie Morbidität eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen, VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Haemo-QoL
Operationalisierung	<p>Das Instrument Haemo-QoL dient der Erfassung von Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie und wurde von einer multinationalen Arbeitsgruppe entwickelt [22]. Es existieren mehrere Versionen für unterschiedliche Altersgruppen sowie Lang- und Kurzversionen. In den Studien B-LONG und B-YOND kam die Langversion für Jugendliche im Alter zwischen 12 und 16 Jahren zum Einsatz. Diese Version besteht aus 77 Items, die als geschlossene und teils offene Fragen allgemein sowie spezifisch bezugnehmend auf Hämophilie formuliert sind. Es werden Bereiche der physischen Gesundheit, Gefühle, Selbstwahrnehmung, Familie, Freunde, Schule und Therapie der Hämophilie adressiert. Aus Modul 4 des Dossiers geht hervor, dass die Antworten numerischen Äquivalenten von 1 bis 5 zugeordnet wurden und in den einzelnen Dimensionen zu Subscores und zu einem Gesamtscore addiert wurden. Anschließend erfolgte eine Transformation mit einer Skalierung von 0 bis 100 %. Dabei stellen, wie bei den Originalscores, hohe Werte eine schlechte Lebensqualität dar. Der Bezugszeitraum des Instruments umfasst jeweils die vergangene Woche.</p> <p>In der Studie B-LONG wurde der Haemo-QoL bei 12- bis 17-Jährigen zu Screening sowie zu den Visiten 5 und 7 eingesetzt.</p> <p>In der Extensionsstudie B-YOND wurde der Haemo-QoL nur bei Patienten eingesetzt, die bereits in der Vorgängerstudie den Haemo-QoL ausgefüllt hatten und sich zudem in der entsprechenden Altersspanne von 12 bis 16 Jahren befanden. Das Instrument wurde zum Screening und danach alle 6 Monate zu den entsprechenden Studienvisiten eingesetzt.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es bleibt offen, wie mit den offenen Fragen umgegangen wurde und wie diese in den Score eingeflossen sind.</p> <p><u>Validität:</u> Die Entwicklung des Instruments und anschließende Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften ist bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie detailliert beschrieben [12,20,22]. Das Instrument wird als valide zur Einschätzung der krankheitsspezifischen Lebensqualität eingeschätzt. Allerdings liegen keine Untersuchungen zu Responseschwellen und zur klinischen Relevanz (MID) vor. Zudem ist anzumerken, dass ein Teil der Studienpopulation der Studie B-LONG (Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahren) außerhalb der Altersgrenze von 12 bis 16 Jahren liegt.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“ Die Ergebnisse des Haemo-QoL werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen</p>
Endpunkt	Haem-A-QoL
Operationalisierung	<p>Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde in der Studie B-LONG der Haem-A-QoL bei Patienten eingesetzt, die 18 Jahre oder älter waren.</p> <p>Der Haem-A-QoL umfasst 46 Items in folgenden zehn Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • physische Gesundheit • Gefühle/Wohlbefinden • Selbstbild des Patienten • Sport und Freizeit • Arbeit und Schule

Lebensqualität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Umgang mit der Hämophilie • Einfluss der Behandlung • Gedanken über die Zukunft • Familienplanung • Partnerschaft und Sexualität <p>Die jeweiligen Items werden auf einer 5-stufigen Likert-Skala („nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „immer“) beantwortet. In den Bereichen „Einfluss der Hämophilie auf den Sport und Freizeit“, „Einfluss der Hämophilie auf Arbeit und Schule“ und „Einfluss der Hämophilie auf die Familienplanung“ kann zusätzlich „nicht zutreffend“ angekreuzt werden. Der Bezugszeitraum umfasst für die Domänen 1 bis 7 den jeweils vergangenen Monat und für die Domänen 8 bis 10 die jüngste Vergangenheit ohne eine genaue Angabe zum Zeitraum.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die Erhebung für Studienarme 1 und 2 erfolgte zu drei Zeitpunkten: bei Visite 1 (Screening), Visite 5 (nach 26 Wochen) und Visite 7 (nach 52 Wochen).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse: Es wurden die Haem-A-QoL-Daten aller Erwachsenen ausgewertet, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhielten. Es wurden jeweils einzelne Domänenscores sowie Veränderungen zum Baselinewert dargestellt/ berechnet.</p> <p>Gemäß vorgegebenem Algorithmus wurden die Antworten zu den Items je Subskala und insgesamt für Gesamtcore auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei stellen hohe Werte eine schlechte Lebensqualität dar.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität:</u> Die Entwicklung des Instruments und anschließende Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften an Patienten mit Hämophilie ist detailliert beschrieben. Insgesamt wurden die psychometrischen Eigenschaften des Gesamtscores sowie für einzelne Subskalen in der Literatur als befriedigend beschrieben. Das Instrument wird als valide zur Einschätzung der krankheitsspezifischen Lebensqualität eingeschätzt [11,23]. Es liegen verschiedene Untersuchungen zur klinischen Relevanz einer Veränderung („Responseschwelle“) für den Score des gesamten Instruments sowie für die Subskalen „physische Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ vor. Diese unterscheiden sich in untersuchter Population (Hämophilie A, Hämophilie B) sowie in der verwendeten Methodik (ankerbasiert, verteilungsbasiert) [26]. Folgende Responseschwellen / Spannen an Responseschwellen werden genannt :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtscore: -3,5 bis -8,4 • physische Gesundheit: -8,0 bis -25,0 • Sport und Freizeit: -10 bis -15,0 <p>Es werden Ergebnisse getrennt nach Studienarm und stratifiziert nach Vorbehandlung (Prophylaxevorbehandlung für die Studienarme 1 und 2) dargestellt.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die vom Patienten mittels „Haem-A-QoL“ eingeschätzte Lebensqualität ist patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder <u>einer Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Haem-A-QoL“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen.</p>

Lebensqualität	
Endpunkt	CHO-KLAT
Operationalisierung	<p>Der CHO-KLAT-Fragebogen wurde in der Studie Kids B-LONG eingesetzt und ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit moderater bis schwerer Hämophilie [27,28]. Der Bezugszeitraum umfasst jeweils die vergangenen 4 Wochen. Das Instrument besteht aus 35 Fragen, aufgliedert in folgende Bereiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung • körperliche Gesundheit • Familie • Zukunft • Gefühle • Verständnis für die Erkrankung • Andere Menschen und Freunde • Kontrolle über das eigene Leben. <p>Es standen je Frage 5 Antwortoptionen zur Verfügung, die je entsprechend mit einem numerischen Wert von 1 bis 5 versehen wurden, wobei ein höherer Wert eine positive Antwort bzgl. Lebensqualität widerspiegelt. Die Scorewerte wurden entsprechend addiert, wobei mind. 75 % der Fragen beantwortet sein mussten. Der Gesamtscore wurde anschließend in Prozentwerte des maximal zu erreichenden Scores transformiert, wobei 100 % das Optimum an Lebensqualität darstellt [21].</p> <p>Beide Versionen, Selbstanwendung und Proxy-Version, kamen in der Studie Kids B-LONG zum Einsatz. Es wurden lediglich Kinder mit einem Mindestalter von 5 Jahren berücksichtigt [6,21].</p> <p>Das Instrument wurde zum Screening und zu den Studienvisiten zu Woche 24 und 50 sowie am Ende der Behandlung eingesetzt. Dazu wurde dem Erziehungsberechtigten/ Kind ein Exemplar des CHO-KLAT-Fragebogens in einer Sprache ausgehändigt, die die betreffende Person fließend beherrschte.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Die Entwicklung des Instruments und anschließende Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften ist in der Population männlicher Kinder und Jugendlicher mit Hämophilie detailliert beschrieben [27,28]. Der CHO-KLAT-Fragebogen wird als valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität in der Studienpopulation der Studie Kids B-LONG eingeschätzt. Allerdings liegen keine Untersuchungen zur MID oder zu Responseschwellen vor.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“ Die Ergebnisse des CHO-KLAT-Fragebogens werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: MID: minimal important difference

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p><u>Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE)</u></p> <p>Alle UE ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Follow-up-Anruf mussten unabhängig von der Schwere des Ereignisses oder des Bezugs zur Studienmedikation im CRF aufgezeichnet werden. Zusätzlich sollte jedes bekannte und vom Untersucher als möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung stehende unerwünschte Ereignis („untoward event“), das auf ein UE folgt, als UE aufgezeichnet werden. Klinisch signifikant abnormale Laborwerte wurden nach Einschätzung des Untersuchers als UE dokumentiert.</p> <p>Blutungsepisoden wurden nicht als UE gewertet. Begleiterscheinungen einer Blutung können als UE gewertet werden.</p> <p>UE wurden nach MedDRA-Version 15.0 klassifiziert.</p> <p><u>Treatment-emergent UE</u></p> <p>Ein UE wurde als „treatment-emergent“ UE angesehen, wenn es vor der Gabe der ersten Injektion Eftrenonacog alfa (Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND) oder der ersten Injektion BeneFIX® (Studie B-LONG) oder der ersten Injektion FIX der Vorstudie (Kids B-LONG) aufgetreten war und sich anschließend verschlimmerte oder wenn es vor der ersten Injektion nicht aufgetreten war, aber anschließend vor der letzten Studienvisite des Patienten oder dem Follow-up-Anruf auftrat (je nachdem was später war). Das Auftreten der „treatment-emergent“ UE wurden zusammengefasst und nach Systemorganklassen und preferred terms für die Studienarme 1, 2 und 3 (Studie B-LONG) oder getrennt nach Alterskohorte (Studie Kids B-LONG) sowie insgesamt für die Sicherheitspopulation der jeweiligen Studie (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND) dargestellt. „Treatment-emergent“ UE, die bereits in der jeweiligen Vorgängerstudie aufgetreten waren und sich in ihrer Schwere während der Studie B-YOND nicht verschlimmerten, wurden in der Studie B-YOND nicht als „treatment-emergent“ UE berichtet.</p> <p>Wenn bei einem Patient ein oder mehrere Ereignisse der gleichen Systemorganklasse oder des gleichen preferred terms auftraten, wurde der Patient jeweils einmal für die Systemorganklasse oder den preferred term gezählt. Die Prozentzahlen beruhen auf der Anzahl an Patienten im jeweiligen Studienarm oder insgesamt.</p> <p>Fortan werden ‚treatment-emergent‘ UE als UE und schwerwiegende ‚treatment-emergent‘ UE als SUE bezeichnet.</p> <p><u>Schweregrad des unerwünschten Ereignisses:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mild: die Symptome (das Symptom) sind für den Patienten kaum bemerkbar oder führen nicht zu Unwohlsein; der Patient fühlt sich nicht in seinen Funktionen und Möglichkeiten eingeschränkt; die Verschreibung von Medikamenten ist für die Behandlung der Symptome in der Regel nicht notwendig, kann aber auf individuellen Wunsch der Patienten erfolgen • moderat: die Symptome (das Symptom) sind von einem ausreichenden Schweregrad, dass der Patient sich unwohl fühlt; die täglichen Aktivitäten und die Leistungsfähigkeit sind eingeschränkt; der Patient kann in der Studie verbleiben; eine Behandlung der Symptome kann notwendig sein • schwer: Symptom(e) führen zu erheblichem Unwohlsein; Symptome führen zur Arbeitsunfähigkeit oder einer deutlichen Beeinträchtigung des täglichen Lebens; der Schweregrad kann zu einer Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation führen; eine Behandlung und/oder Hospitalisierung kann notwendig sein <p><u>Als SUE (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) wird jedes UE definiert, welches</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt, • nach der Einschätzung des Prüfarztes den Patienten in unmittelbare Todesgefahr bringt (ein lebensbedrohliches Ereignis) – diese Klassifizierung beinhaltet nicht

Sicherheit	
	<p>Ereignisse, die, wenn sie in einer schwereren Form auftreten würden, möglicherweise zum Tod führen,</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes führt, • eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hat, • zu einem Gendefekt oder Geburtsfehler führt. <p>Folgende Ereignisse werden in den Studienprotokollen als von besonderem Interesse definiert und müssen laut Studienprotokoll als SUE berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Patient entwickelt Hemmkörper (definiert als positives Ergebnis des Zentrallabors) • ein Patient entwickelt eine allergische Reaktion Grad ≥ 2 in Verbindung mit der Gabe von Eftrenonacog alfa gemäß den Empfehlungen zur Einteilung von akuten und subakuten toxischen Effekten der WHO: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grad 2: Bronchospasmus; keine parenterale Therapie benötigt ○ Grad 3: Bronchospasmus; parenterale Therapie benötigt ○ Grad 4: Anaphylaxie • ein Patient entwickelt ein thrombotisches Ereignis im Zusammenhang mit der Gabe von Eftrenonacog alfa (mit der Ausnahme einer Thrombophlebitis an der Injektionsstelle) <p>In den Studien B-LONG und Kids B-LONG werden SUE, die bis zu 30 (± 7) Tage nach der letzten Dosis Eftrenonacog alfa auftreten, im CRF festgehalten, sofern der Patient nicht an der Extensionsstudie teilnimmt. In der Studie B-YOND wurden SUE, die bis zu 21 Tage nach der letzten Dosis Eftrenonacog alfa auftraten, im CRF festgehalten</p> <p><u>Nicht neutralisierende Antikörper:</u></p> <p>Nicht neutralisierende Antikörper hemmen nicht die Studienmedikation, aber können zu teils schweren allergischen Reaktionen führen. Aus den Studienberichten geht hervor, dass nicht neutralisierende Antikörper mittels Elektrochemolumineszenz-Assays gemessen wurden.</p> <p>Die Probenentnahmen zur Bestimmung nicht neutralisierender Antikörper erfolgten jeweils zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening, Baseline, Woche 4, 16, 26, 39 und 52 in der Studie B-LONG. • Baseline, Woche 3, 12, 24, 36, 50 und nach 10–15 Expositionstagen in der Studie Kids B-LONG. • Baseline, Monat 6, 12, 18, 24, 30 und 36 in der Studie B-YOND.
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist jedoch zu beachten, dass UE, die vor einer ersten Injektion auftraten, nicht berücksichtigt wurden.</p> <p><u>Validität:</u></p> <p>Die Sicherheitsendpunkte werden als valide Endpunkte für die Einschätzung von Nebenwirkungen angesehen.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen.</p>

Sicherheit	
Endpunkt	Hemmkörper
Operationalisierung	<p>Neutralisierende Hemmkörper hemmen die Studienmedikation. Sie wurden im Blut mittels Nijmegen-modified Bethesda Assays in einem Zentrallabor bestimmt. Als Schwellenwert wurde $\geq 0,6$ BE/ml angegeben. War der Test positiv, wurde die Messung im Abstand von 2 bis 4 Wochen in der zweiten Fraktion der jeweiligen Probe wiederholt. Bei positivem Testergebnis ging der Patient in den Zähler ein. In den Nenner wurden nur Patienten aufgenommen, die mind. 50 Expositionstage gegenüber Eftrenonacog alfa aufwiesen.</p> <p>Die Probenentnahmen zur Bestimmung der Hemmkörper erfolgten jeweils zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening, Baseline, Woche 4, 16, 26, 39 und 52 in der Studie B-LONG. • Baseline, Woche 3, 12, 24, 36, 50 und nach 10–15 Expositionstagen in der Studie Kids B-LONG. • Baseline, Monat 6, 12 18, 24, 30 und 36 in der Studie B-YOND.
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität:</u> Die Entwicklung von Hemmkörpern wird als valider Endpunkt für schwere Komplikationen der Hämophilietherapie gesehen.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Auftreten von Hemmkörpern werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; WHO World Health Organization, CRF Case Report Form

2.5.4 Statistische Methoden

2.5.4.1 Studie B-LONG

Fallzahlplanung

Da Hämophilie B eine seltene Erkrankung ist, orientierte sich die Fallzahlplanung eher an klinischen als an statistischen Überlegungen. Ziel war es, ausreichend Daten zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation zu sammeln. Folgende Kriterien waren relevant:

- Als vertretbares Risiko zum Auftreten von Hemmkörpern wurde folgende Annahme formuliert: Entwicklung von Hemmkörpern bei einer Person von 50, wobei alle Personen mindestens ein Jahr der Studienmedikation exponiert sein mussten. Vor diesem Hintergrund sollten mindestens 50 Patienten für mindestens ein Jahr mit der Studienmedikation behandelt werden.
- Die Darlegung der Überlegenheit des Prophylaxeregimes gegenüber der Bedarfsbehandlung war ebenso für die Fallzahlplanung relevant. Die Power wäre größer als 95 % zur Detektion einer Reduktion der annualisierten Blutungsrate von 50 % bei einem zweiseitigen Test mittels Poisson Regression ($\alpha=5$ %) bei 100 eingeschlossenen Patienten.

Deshalb wurde angestrebt ca. 100 Patienten in die vier Studienarme aufzunehmen.

Analysepopulationen:

- Gesamtpopulation (all enrolled): alle Personen, die mittels interaktivem Stimm-/Web-Antwort-System registriert wurden und eine Patientenidentifikationsnummer erhielten (n=123).
- Full Analysis Set (FAS): alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Eftrenonacog alfa erhalten haben; Patienten, die ausschließlich BeneFIX®, aber nicht Eftrenonacog alfa erhielten, sind nicht von dieser Population umfasst. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte fußt auf dieser Population (n=123).
- Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set): Patienten, die mindestens eine Dosis BeneFIX® oder mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhielten; die Auswertung der Sicherheitsendpunkte basiert auf dieser Population (n=123).

Statistische Modelle:

Die primären Endpunkte wurden mit folgenden statistischen Verfahren untersucht:

- Annualisierte Blutungsrate (ABR): Test auf Überlegenheit des Prophylaxeregimes gegenüber der Bedarfsbehandlung mittels Poisson Regression mit Test auf Überdispersion. Bei Vorliegen einer Überdispersion, d. h. Varianz größer als Erwartungswert, wurden die Ergebnisse aus der negativen binomialen Regression herangezogen.
- Hemmkörperbildung: der pU nimmt an, dass dieser Endpunkt einer Binomialverteilung folgt und formuliert für die Tests folgende Hypothesen:
 - H0: Hemmkörperbildung $\geq 10,65$ % der Studienteilnehmer und
 - H1: Hemmkörperbildung $< 10,65$ % der Studienteilnehmer.

Der Schwellenwert von 10,65 % leitet sich aus der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI) des als vertretbaren Risikos zur Bildung von Hemmkörpern ab (Risiko: 2 %, 95%-KI: 0;10,65). Der Test erfolgte einseitig auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=2,5$ %.

Die verbleibenden Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit werden deskriptiv untersucht.

Multiples Testen:

Multiples Testen wurde in der statistischen Analyse der beiden primären Endpunkte folgendermaßen angewandt:

- ABR wurde hierarchisch getestet. Dabei wurde zuerst der Vergleich zwischen Studienarm 1 (wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe) und Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung) gezogen. War dieser Test nicht statistisch signifikant, wurde die Analyse an diesem Punkt gestoppt. Lag allerdings ein statistisch signifikantes Ergebnis basierend auf einem zweiseitigen Test mit einem Fehler 1. Art von $\alpha=5$ % vor, so wurde ein Vergleich zwischen Studienarm 2 (individualisierte Prophylaxe) und Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung) gezogen. Der Test erfolgte ebenfalls zweiseitig auf dem Signifikanzniveau von 5 %.
- Das Auftreten von Hemmkörpern wurde in einem gruppensequenziellen Design mit zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse wurde bei Vorliegen von mindestens 50 Expositionstagen (ED) bzw. einem Jahr Studienmedikation bei n=34 Patienten geplant. Falls zu diesem Zeitpunkt ein Patient Hemmkörper gebildet haben sollte, so wurde die Studie bis Erreichen von n=53 Patienten mit 50 ED (2. Interimsanalyse) durchgeführt. Als Stoppkriterium wurde das Auftreten von Hemmkörpern bei maximal einem Patienten formuliert. Wurde das Stoppkriterium nicht erfüllt, so wurde die Studie bis Erreichen von

n=73 Patienten mit mindestens 50 ED weitergeführt und die finale Analyse durchgeführt. Bei der finalen Analyse sollten bei nicht mehr als 2 Patienten Hemmkörper aufgetreten sein.

Sonstiges:

Studienteilnehmer wurden nicht randomisiert den Studienarmen zugeteilt. Eine Verblindung war durch das Design der Studie obsolet. Das ITT-Prinzip wurde gewahrt und jeder Studienteilnehmer in dem Studienarm analysiert, dem er ursprünglich zugeordnet wurde. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

2.5.4.2 Studie Kids B-LONG

Fallzahlplanung:

Die Fallzahlplanung orientierte sich an der EMA-Guidance [15], die ca. 26 Patienten (13 Patienten in jeder Altersgruppe) vorschlägt. Dabei wurde eine Abbruchquote von 20 % angesetzt, sodass nach 50 ED ca. 10 Patienten je Altersgruppe zur Auswertung zur Verfügung stünden.

Analysepopulationen:

- Gesamtpopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon ob dies FIX oder Eftrenonacog alfa war (n=30).
- Full Analysis Set (FAS): alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben; auf dieser Population basieren die Analysen zur Wirksamkeit und Lebensqualität (n=30).
- Sicherheitspopulation: alle Patienten, die eine Dosis ihrer Vorstudienmedikation zur Evaluierung der Pharmakokinetik oder mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben (n=30).

Statistische Modelle:

Es wurden keine statistischen Tests vorab geplant.

Sonstige methodische Aspekte:

Weitere statistische Aspekte, wie multiples Testen, Randomisierung oder Verblindung sind bei der Studie Kids B-LONG nicht relevant. Fehlende Werte der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels LOCF (last observation carried forward) ersetzt.

Das Studienende wurde erreicht wenn:

- mind. 20 Studienteilnehmer, je 10 Patienten im Alter < 6 Jahre und zwischen 6 und < 12 Jahren, adäquate Daten zur Pharmakokinetik aufwiesen und
- je 10 Patienten je Altersgruppe valide Daten zum Auftreten von Hemmkörpern zu oder nach Expositionstag 50 aufwiesen.

2.5.4.3 Studie B-YOND

Die Studie B-YOND ist eine offene unkontrollierte multizentrische Langzeitextensionsstudie, deren Teilnehmer aus den Studien B-LONG und Kids B-LONG stammen. Es liegt keine explizite Fallzahlplanung vor. Die Anzahl der Teilnehmer ist abhängig von den Populationsgrößen der vorherigen Studien.

Analysepopulationen:

- Gesamtpopulation: alle Patienten, die eingewilligt hatten an der Studie B-YOND teilzunehmen (n=116).
- Full Analysis Set (FAS): alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben; auf dieser Population basieren die Analysen zur Wirksamkeit (n=116).
- Sicherheitspopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben (n=116).

Datenauswertung:

Da die Teilnehmer der Studien B-LONG und Kids B-LONG unterschiedliche Altersstrukturen aufweisen, was zu unterschiedlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsprofilen führen könnte, werden die Ergebnisse separat für diese Studien dargestellt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

2.6.1.1 Studie B-LONG

Insgesamt wurden 123 Patienten mit Hämophilie B in die Studie B-LONG eingeschlossen, wobei Patienten in mehreren Studienarmen gezählt wurden, wenn sie während der Studie in Studienarm 4 oder nach Abschluss der postoperativen Phase in einen der anderen drei Studienarme wechselten. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten wurde dem Prophylaxeregime, entweder dosis-optimiert oder intervalloptimiert, zugeordnet. Patienten, die vor Studienbeginn einem Prophylaxeregime folgten, wurden auch während der Studie einem der Prophylaxearme und nicht der Bedarfsbehandlung zugeordnet.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer hat die Studie regulär beendet. Ein Abbruch der Studie erfolgte selten. Detaillierte Informationen sind sowohl der Tabelle 11 als auch dem Flussdiagramm in Abbildung 1 zu entnehmen.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur Studie B-LONG

Studie B-LONG	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung	Studienarm 4: Perioperatives Management
<i>Eingeschlossen, n (%)</i>	63 (100)	29 (100)	27 (100)	12 (100)
<i>FAS¹⁾, n (%)</i> <i>Wirksamkeitsperiode²⁾</i>	63 (100) 61 (96,8)	29 (100) 26 (89,7)	27 (100) 27 (100)	12 (100) 8 (66,7)
<i>Teilnahme Studienarm 4, n (%)</i> <i>Studienarm 4 ausgehend von anderem Studienarm</i>	5 (7,9)	0	1 (3,7)	6 (50,0)
<i>Aus Studienarm 4 in anderen Studienarm</i>	2 (3,2)	0	0	2 (16,7)
<i>Ausschließlich Studienarm 4</i>	-	-	-	4 (33,3)
<i>Studie abgeschlossen, n (%)</i>	59 (93,7)	27 (93,1)	26 (96,3)	3 (75,0)

Studie B-LONG	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung	Studienarm 4: Perioperatives Management
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	4 (6,3)	2 (6,9)	1 (3,7)	1 (25,0)
aufgrund von UE	1 (1,6)	0	1 (3,7)	0
Lost to Follow-up	1 (1,6)	0	0	0
Protokollverletzung	1 (1,6)	0	0	1 (25,0)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (1,6)	2 (6,9)	0	0
Mediane Behandlungsdauer ³⁾ Wochen (Min; Max)	51,6 (<1; 97)	58,3 (<1; 126)	40,9 (28; 54)	4,8 (1; 49)
Expositionstage ³⁾ Median (Min; Max)	55,0 (1; 105)	38,0 (1; 71)	16,0 (4; 35)	18,5 (6; 83)
< 50 Tage, n (%)	8 (12,7)	25 (86,2)	27 (100,0)	11 (91,7)
≥ 50 Tage, n (%)	55 (87,3)	4 (13,8)	0	1 (8,3)

¹⁾ Patienten, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa appliziert bekommen haben.

²⁾ Berechnung einer Wirksamkeitsperiode möglich, vgl. 2.5.3. Tabelle 8. N=2 Patienten erhielten 5K rFIXFc aus einem früheren Herstellungsprozess, n=2 zogen nach der PK-Phase ihr Einverständnis zurück, n=1 erhielt nur eine einzige Dosis Eftrenonacog alfa zur Prophylaxe, n=4 (von 6 Patienten) wurden direkt dem Studienarm 4 zugeordnet und gingen in keinen der anderen Studienarme nach Abschluss der postoperativen Phase über.

³⁾ Studienmedikation umfasst hier das 5K- und 15K-Produkt. 5K ist rFIXFc aus einem früheren Herstellungsprozess, 15 K rFIXFc ist das Produkt aus einem umgestellten Herstellungsprozess und entspricht der Studienmedikation, wie sie in der Studie B-LONG verabreicht wurde.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set

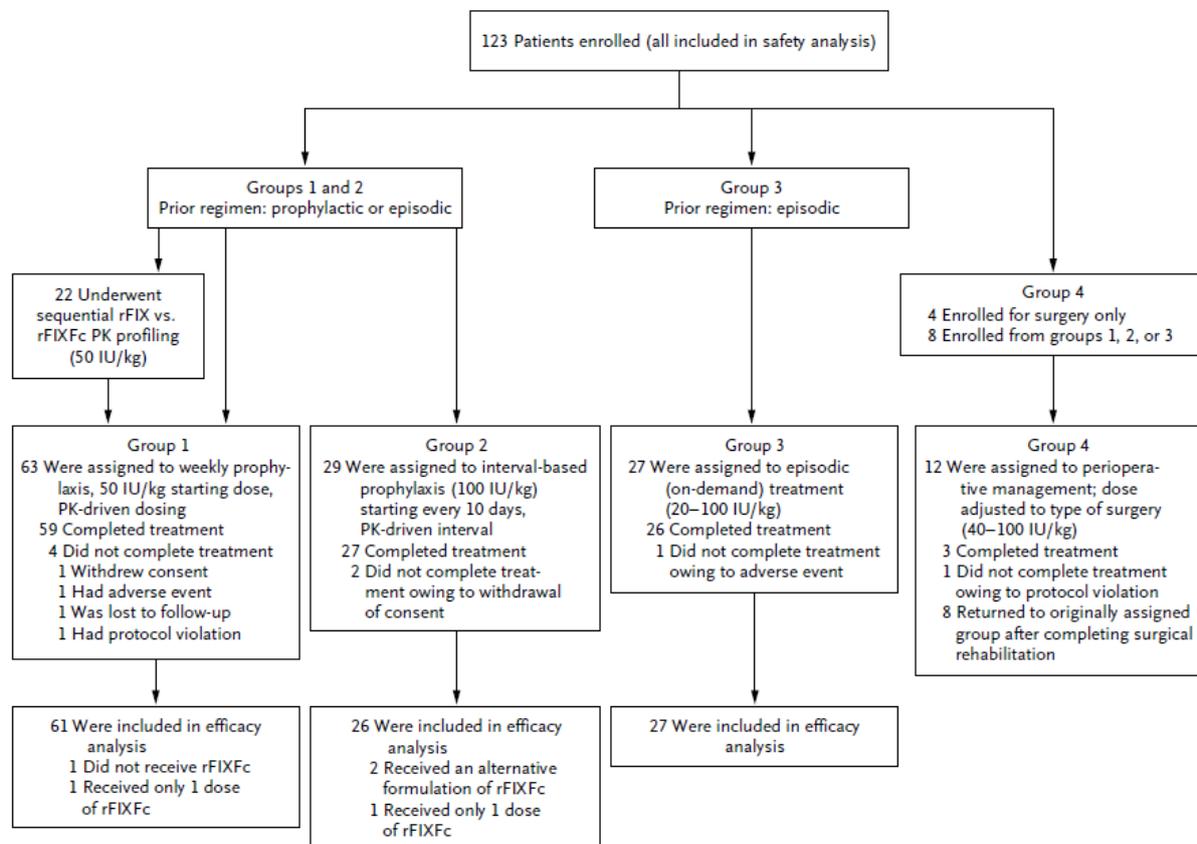


Abbildung 1: Patientenfluss der Studie B-LONG [19]

Die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten der jeweiligen Studienarme der Studie B-LONG sind in Tabelle 12 dargestellt. Es wurden gemäß Protokoll nur Männer in die Studie eingeschlossen, die nicht randomisiert, sondern nach Ermessen des Arztes und unter Berücksichtigung des Behandlungsregimes vor Studienbeginn den jeweiligen Studienarmen zugeordnet wurden.

Patienten der Studie B-LONG unterschieden sich kaum zwischen den Studienarmen bezüglich Alter und BMI. Unterschiede zeigten sich in der Ethnie (genetisch) zwischen den Studienarmen, wobei dem Prophylaxeregime mehr weiße und dem Bedarfsregime mehr asiatische Patienten zugeordnet wurden. Dieser Unterschied findet sich auch in der Verteilung der Region zwischen den Studienarmen wieder.

Der überwiegende Anteil der Patienten zeigte ein geringes FIX-Restaktivitätslevel < 1 %. Die Anzahl der Blutungen in den vergangenen 12 Monaten vor Studienbeginn war im Median höher bei Patienten unter Bedarfsbehandlung. Allerdings zeigten die Patienten, die den Prophylaxearmen zugeordnet wurden eine deutlich größere Spanne, als Patienten unter Bedarfsbehandlung. Wie oben bereits erwähnt, konnten lediglich Patienten, die bereits nach Bedarf therapiert wurden in der Studie B-LONG der Bedarfsbehandlung zugeordnet werden. Etwa die Hälfte der Patienten, die in der Studie einem Prophylaxeregime zugeordnet worden sind, wurden vor Studienbeginn nach Bedarf behandelt.

Die Familienanamnese zeigte bei zwei Patienten unter Bedarfsbehandlung das Auftreten von Hemmkörpern. Anomalien der Haut und des Muskel-Skelett-Systems waren in allen Studienarmen die häufigsten Befunde bei der physischen Untersuchung. Etwa die Hälfte der Patienten nahm vor Studienbeginn Medikamente ein, wobei Paracetamol und Etoricoxib die häufigsten Wirkstoffe darstellten.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B-LONG zu Baseline

Studie B-LONG¹⁾	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung	Studienarm 4: Perioperatives Management
<i>Anzahl, n</i>	63	29	27	12
<i>Alter, in Jahren Median (Min; Max)</i>	28,0 (12; 71)	33,0 (12; 62)	36,0 (14; 64)	34,5 (17; 61)
<i>BMI, in kg/m² Median (Min; Max)</i>	24,29 (16,3; 49,6)	25,69 (18,6; 36,6)	24,16 (15,2; 29,4)	22,86 (18,3; 32,8)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>				
kaukasisch/weiß	41 (65,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	6 (50,0)
afroamerikanisch/schwarz	7 (11,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	2 (16,7)
asiatisch	7 (11,1)	7 (24,1)	14 (51,9)	2 (16,7)
indianischer Abstammung o. Alaska	0	0	1 (3,7)	0
andere	8 (12,7)	2 (6,9)	0	2 (16,7)
<i>Region, n (%)</i>				
Europa	21 (33,3)	12 (41,4)	2 (7,4)	3 (25,0)
Nordamerika	18 (28,6)	7 (24,1)	11 (40,7)	4 (33,3)
Andere	24 (38,1)	10 (34,5)	14 (51,9)	5 (41,7)

Studie B-LONG ¹⁾	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung	Studienarm 4: Perioperatives Management
Krankheitsbezogene Daten				
<i>Baseline-FIX-Level, n (%)</i>				
< 1 %	50 (79,4)	22 (75,9)	26 (96,3)	9 (75,0)
1 bis 2 %	13 (20,6)	7 (24,1)	1 (3,7)	3 (25,0)
<i>Anzahl Blutungen in vergangenen 12 Monaten, n</i>	60	23	27	12
Median (Min; Max)	10,5 (0;70)	10,0 (0;100)	18,0 (5;50)	11,0 (0;40)
<i>Vorheriges Behandlungs- regime, n (%)</i>				
Prophylaxe	33 (53,2) ³⁾	15 (51,7)	0	5 (41,7)
Bedarfsbehandlung	29 (46,8) ³⁾	14 (48,3)	27 (100,0)	7 (58,3)
<i>Zielgelenk(e) vorhanden, n (%)</i>	36 (57,1)	8 (27,6)	14 (51,9)	8 (66,7)
<i>Hemmkörperbildung in Familienanamnese, n (%)</i>	0	0	2 (7,4)	0
<i>HIV positiv, n (%)</i>	5 (7,9)	1 (3,4)	2 (7,4)	2 (16,7)
<i>HCV positiv, n (%)</i>	38 (60,3)	15 (51,7)	14 (51,9)	7 (58,3)
<i>Anomalie des Muskel-Skelett- Systems, n (%)</i>	47 (74,6)	16 (57,1)	23 (85,2)	11 (91,7)
<i>Anomalie der Haut, n (%)</i>	12 (19,0)	4 (14,3)	4 (14,8)	1 (8,3)
<i>Medikation vor Studien- beginn, n (%)⁴⁾</i>	41 (65,1)	18 (62,1)	13 (48,1)	3 (25,0)
Paracetamol	8 (12,7)	5 (17,2)	3 (11,1)	1 (8,3)
Etoricoxib	1 (1,6)	3 (10,3)	0	0

¹⁾ Patienten aus Studienarm 4 (perioperatives Management), die auch in anderen Studienarmen eingeschlossen wurden, wurden in beiden Studienarmen berücksichtigt.

²⁾ Geschätzte Anzahl Blutungen dokumentiert in Fallberichtsbogen (Details zur Operationalisierung sind nicht verfügbar).

³⁾ n=1 mit fehlender Information, Bezugsgröße Nenner: n=62.

⁴⁾ Darstellung von Medikamenten, die von mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem der Studienarme eingenommen wurden.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; FIX: Faktor IX; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus

2.6.1.2 Studie Kids B-LONG

Insgesamt wurden 30 männliche Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen und zu gleichen Teilen in zwei Gruppen (< 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre) eingeteilt (siehe Tabelle 13 und Abbildung 2). Alle Studienteilnehmer wurden prophylaktisch mit Eftrenonacog alfa behandelt. Die Studienmedikation wurde von allen Teilnehmern mindestens einmal eingenommen. Im Verlauf der Studie brach ein Patient nach Entscheidung des Arztes die Studienmedikation ab. Dieser Patient, der beim Screening 1 Jahr alt war, wies einen Genotyp auf, der mit einem während der Kindheit steigenden FIX-Level assoziiert ist. Zwei weitere Patienten, je einer pro Altersgruppe, standen im Verlauf der Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung und waren Lost to Follow-up. Die mediane Behandlungsdauer betrug 48 bzw. 50 Wochen und die Mehrheit der Patienten in beiden Altersgruppen wies mindestens 50 ED auf.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zur Studie Kids B-LONG

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre
Eingeschlossen, n (%)	15 (100)	15 (100)
FAS ¹⁾ , n (%)	15 (100)	15 (100)
Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	15 (100)	15 (100)
Studie abgeschlossen, n (%)	13 (86,7)	14 (93,3)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	2 (13,3)	1 (6,7)
Lost to Follow-up	1 (6,7)	1 (6,7)
Entscheidung des Arztes	1 (6,7)	0
Mediane Behandlungsdauer, Wochen (Min; Max)	48,0 (12; 52)	50,0 (37; 52)
Expositionstage		
Median (Min; Max)	51,0 (13; 54)	52,0 (33; 70)
< 50 Tage, n (%)	5 (33,3)	1 (6,7)
≥ 50 Tage, n (%)	10 (66,7)	14 (93,3)

¹⁾ Patienten, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben.

²⁾ Patienten, die entweder eine Dosis FIX (Pharmakokinetik) oder Eftrenonacog alfa erhalten haben.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set

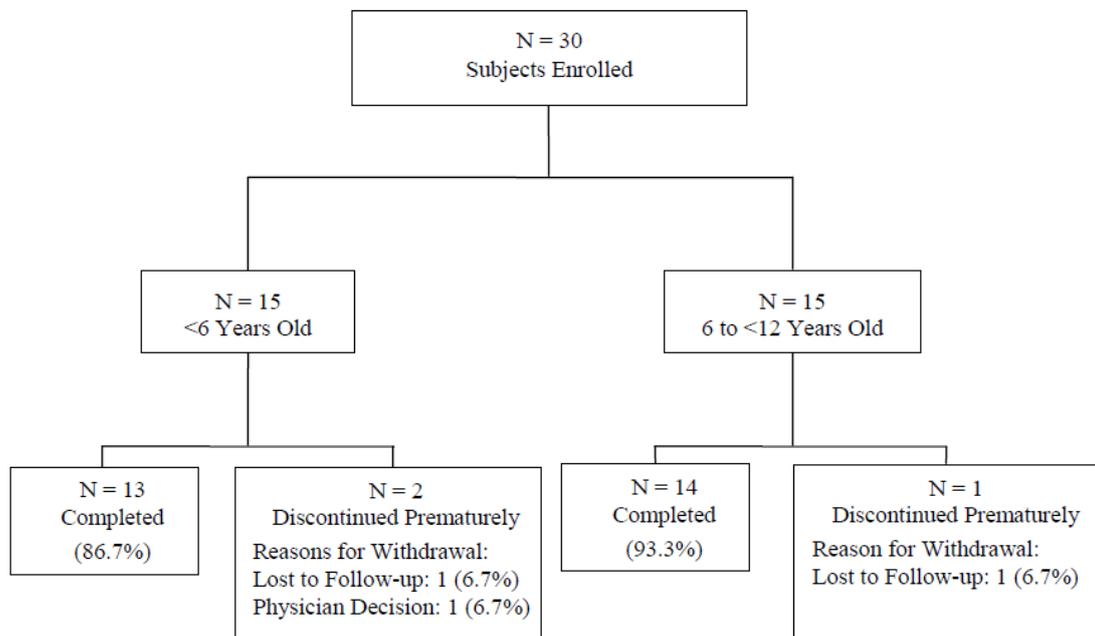


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie Kids B-LONG

Die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 14 für beide Altersgruppen getrennt dargestellt. Beide Gruppen waren hinsichtlich der Ethnie (genetisch) vergleichbar, es handelte sich mehrheitlich um weiße Patienten. Die Restaktivität des Faktor IX war bei mind. 80 % unter 1 %, ein Patient wies Zielgelenke auf, und Hemmkörperbildung wurde ebenfalls bei einem Patienten in der Familienanamnese berichtet. Die mediane Anzahl Blutungen im Jahr vor Studienbeginn betrug 3 bei den unter 6-Jährigen und 2 bei den 6- bis unter 12-Jährigen. Der Hepatitis-C- und HIV-Status der Patienten war negativ bzw. unbekannt. Bei der physischen Untersuchung waren Anomalien der

Haut bei den unter 6-Jährigen und Anomalien des Kopfes, der Sinnesorgane und des Rachens am häufigsten. Bei zwei Patienten in der Gruppe der 6- bis unter 12-Jährigen fielen Anomalien des Muskel-Skelett-Systems und der Extremitäten/Gelenke auf. 73,3 % der unter 6-Jährigen und 46,7 % der 6- bis unter 12-Jährigen nahmen vor Studienbeginn Medikamente; insbesondere Paracetamol und Salbutamol.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie Kids B-LONG zu Baseline

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre (=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)
<i>Alter (in Jahren)</i> Median (Min; Max)	2,0 (1; 4)	8,0 (6; 11)
<i>BMI (in kg/m²)</i> Median (Min, Max)	17,49 (14,6; 22,7)	17,41 (12,5; 29,0)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	12 (80,0)	10 (66,7)
afroamerikanisch/schwarz	1 (6,7)	1 (6,7)
asiatisch	2 (13,3)	3 (20,0)
andere ¹⁾	0	1 (6,7)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	4 (26,7)	7 (46,7)
Nordamerika	9 (60,0)	5 (33,3)
Andere	2 (13,3)	3 (20,0)
Krankheitsbezogene Daten		
<i>Historisches FIX-Level, n (%)</i>		
< 1 %	12 (80,0)	13 (86,7)
1 bis 2 %	3 (20,0)	2 (13,3)
<i>Anzahl Blutungen in vergangenen 12 Monaten²⁾</i> Median (Min; Max)	3 (0, 17)	2 (0, 72)
<i>Zielgelenke vorhanden, n (%)</i>	0	1 (6,7)
<i>Hemmkörperbildung in Familie, n (%)</i>	1 (6,7)	0
<i>HIV-Status; n (%)</i>		
negativ	10 (66,7)	2 (80,0)
unbekannt	5 (33,3)	3 (20,0)
<i>HCV-Status, n (%)</i>		
negativ	7 (46,7)	9 (60,0)
unbekannt	8 (53,3)	6 (40,0)
<i>Anomalie der Haut³⁾, n (%)</i>	4 (26,7)	1 (6,7)
<i>Anomalie des Kopfes, Augen, Ohren, Nase und/oder Rachen³⁾, n (%)</i>	1 (6,7)	2 (13,3)
<i>Anomalie des Muskel-Skelett-Systems³⁾; n (%)</i>	0	2 (13,3)
<i>Anomalie der Extremitäten/Gelenke³⁾; n (%)</i>	0	2 (13,3)

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre (=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)
<i>Medikation vor Studienbeginn, n (%)</i>	11 (73,3)	7 (46,7)
Paracetamol	3 (20,0)	4 (26,7)
Salbutamol	3 (20,0)	2 (13,3)
Aminocapronsäure	2 (13,3)	1 (6,7)
Amoxicillin	3 (20,0)	0
Multivitamin	2 (13,3)	1 (6,7)
Ondansetron	3 (20,0)	0
Husten- und Erkältungsmittel	2 (13,3)	0

¹⁾ Andere umfasst nicht Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner sowie Personen indianischer Abstammung oder aus Alaska.

²⁾ Geschätzt, Operationalisierung und Definition unklar.

³⁾ Anomalien wurden dargestellt, wenn diese bei mind. 10 % der Patienten in einer der Gruppen festgestellt wurde.

⁴⁾ Darstellung von Medikamenten, die von mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem der Studienarme eingenommen wurden.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; FIX: Faktor IX; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus

2.6.1.3 Studie B-YOND

Es wurden 116 Patienten in die Extensionsstudie B-YOND eingeschlossen (siehe Tabelle 15 und Abbildung 3). Davon stammen 93 Patienten aus der Studie B-LONG und 23 Patienten aus der Studie Kids B-LONG. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Die Mehrheit der Patienten aus beiden Studien wurde der wöchentlichen dosis-optimierten Prophylaxe zugeordnet, gefolgt von der individualisierten Prophylaxe. Nach Bedarf wurden 15 der Teilnehmer der Studie B-LONG weiterbehandelt. Eine personalisierte Prophylaxe mit weiteren Optionen zur Dosisveränderung erhielten 14 Teilnehmer aus der Studie B-LONG und ein Teilnehmer aus der Studie Kids B-LONG. Die Teilnehmer der Studie B-LONG wurden zum Datenschnitt im Median 119 Wochen und die der Studie Kids B-LONG 47 Wochen mit Eftrenonacog alfa behandelt.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben zur Studie B-YOND, Datenschnitt 17.10.2014

Studie B-YOND	Patienten aus der Studie B-LONG	Patienten aus der Studie Kids B-LONG
<i>Verfügbare Patienten¹⁾, n</i>	123	26
<i>Eingeschlossen, n (%)</i>	93 (100)	23 (100)
<i>FAS²⁾, n (%)</i>	93 (100)	23 (100)
<i>Behandlungsregime³⁾, n</i>		
wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	50	19
individualisierte Prophylaxe (Intervall)	30	5
personalisierte Prophylaxe	14	1
Bedarfsbehandlung	15	0
<i>Subgruppe „perioperatives Management“, n (%)</i>	11 (11,8)	1 (4,3)
<i>Sicherheitspopulation²⁾, n (%)</i>	93 (100)	23 (100)
<i>Status, n (%)</i>		
aktiv, unter Studienmedikation	68 (73,1)	21 (91,3)
Studie abgeschlossen	18 (19,4)	2 (8,7)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	7 (7,5)	0
keine Wirksamkeit	1 (1,1)	0
Lost to Follow-up	1 (1,1)	0
Entzug der Einverständniserklärung	4 (4,3)	0
andere Gründe	1 (1,1)	0

Studie B-YOND	Patienten aus der Studie B-LONG	Patienten aus der Studie Kids B-LONG
Mediane Behandlungsdauer, Wochen (Min; Max)	119,93 (13,9; 142,1)	47,65 (11,6; 60,5)
Expositionstage Median (Min; Max)	111,0 (8,0; 264,0)	43,0 (11,0; 94,0)
< 50 Tage, n (%)	13 (14,0)	16 (69,6)
≥ 50 Tage, n (%)	80 (86,0)	7 (30,4)

¹⁾ Umfasst die Patienten der Vorgängerstudie. Für die Studie Kids B-LONG werden nur die Patienten berücksichtigt, die die Studie abgeschlossen hatten oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen hatten.

²⁾ Patienten, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben.

³⁾ Patienten sind jedem Behandlungsregime zugeordnet, nach welchem sie innerhalb der Studie B-YOND behandelt wurden. Patienten können somit mehreren Behandlungsregimen zugeordnet werden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set

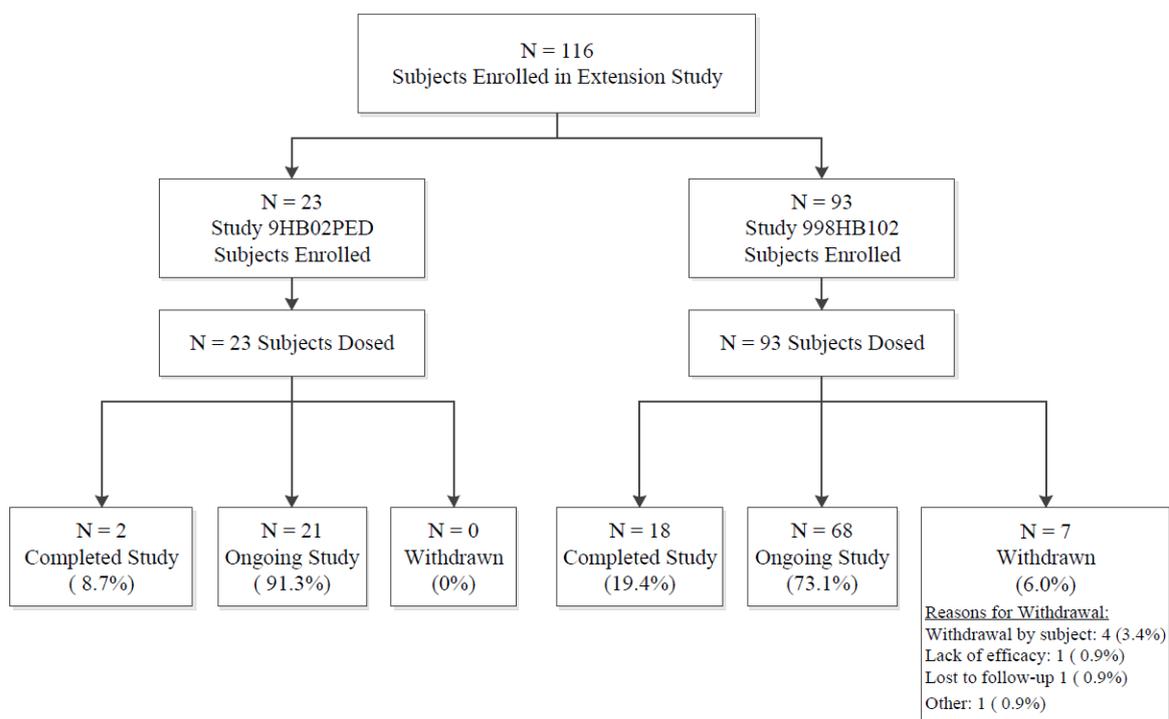


Abbildung 3: Patientenfluss der Studie B-YOND, Datenschnitt 17.10.2014

Die Charakteristika der Population der Studie B-YOND stratifiziert nach Vorgängerstudie sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Population aus der Studie B-LONG unterschied sich nicht wesentlich hinsichtlich Alter, BMI oder Ethnie über die Studienarme der Studie B-YOND. Aus der Studie Kids B-LONG ging nur je ein Teilnehmer in die Studienarme „personalisierte Prophylaxe“ und „peri-operatives Management“ über. Die anderen verfügbaren Teilnehmer wurden der wöchentlichen oder individualisierten Prophylaxe zugeordnet und zeigten, sofern beurteilbar, keine wesentlichen Unterschiede in ihrer Charakteristik. Aktualisierte krankheitsspezifische Charakteristika waren nur als Liste, aber nicht als deskriptive Statistik für die Teilnehmer der Studie B-YOND verfügbar.

Tabelle 16: Allgemeine Angaben zur Studie B-YOND zu Baseline¹⁾

Patienten aus der Studie B-LONG ⁴⁾	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Intervallprophylaxe	Personalisierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung	Perioperatives Management
Anzahl	50	30	14	15	11
Alter (in Jahren) ²⁾ Median (Min; Max)	29,0 (13; 62)	31,5 (13; 63)	34,0 (20; 63)	25,0 (20; 62)	35,0 (18; 63)
BMI (in kg/m ²) Median (Min; Max)	24,7 (17; 46)	26,0 (18; 36)	24,1 (18; 46)	23,5 (15; 31)	23,8 (18; 33)
Ethnie (genetisch), n (%)					
kaukasisch/weiß	26 (52,0)	16 (53,3)	9 (64,3)	4 (26,7)	6 (54,5)
afroamerikanisch/schwarz	7 (14,0)	2 (6,7)	1 (7,1)	1 (6,7)	2 (18,2)
asiatisch	10 (20,0)	8 (26,7)	2 (14,3)	10 (66,7)	1 (9,1)
andere ³⁾	7 (14,0)	4 (13,3)	2 (14,3)	0	2 (18,2)
Region, n (%)					
Europa	11 (22,0)	15 (50,0)	1 (7,1)	1 (6,7)	1 (9,1)
Nordamerika	14 (28,0)	4 (13,3)	6 (42,9)	4 (26,7)	2 (18,2)
Andere	25 (50,0)	11 (36,7)	7 (50,0)	10 (66,7)	8 (72,7)
Patienten aus der Studie Kids B-LONG ⁴⁾	< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre			
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Intervallprophylaxe	Personalisierte Prophylaxe	Perioperatives Management
Anzahl	9	10	5	1	1
Alter (in Jahren) ²⁾ Median (Min; Max)	4,0 (3; 5)	9,0 (7; 10)	11,0 (9; 12)	12,0 (12; 12)	10,0 (10; 10)
BMI (in kg/m ²) Median (Min; Max)	16,2 (15; 19)	18,5 (13; 32)	18,3 (17; 22)	20,2 (20; 20)	17,0 (17; 17)

Patienten aus der Studie Kids B-LONG ⁴⁾	< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre			
	Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe	Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe	Individualisierte Intervallprophylaxe	Personalisierte Prophylaxe	Perioperatives Management
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>					
kaukasisch/weiß	6 (66,7)	5 (50,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	0
afroamerikanisch/schwarz	1 (11,1)	1 (10,0)	0	0	0
asiatisch	2 (22,2)	3 (30,0)	0	0	0
andere	0	1 (10,0)	0	0	1 (100,0)
<i>Region, n (%)</i>					
Europa	3 (33,3)	6 (60,0)	2 (40,0)	0	0
Nordamerika	6 (66,7)	1 (10,0)	3 (60,0)	1 (100,0)	0
Andere	0	3 (30,0)	0	0	1 (100,0)

¹⁾ Aktualisierte krankheitsbezogene Daten der Studienteilnehmer liegen lediglich als Listen vor.

²⁾ Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung der Studien B-LONG und Kids B-LONG.

³⁾ Beinhaltet nicht Personen indianischer Abstammung, aus Alaska, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln.

⁴⁾ Patienten sind in jedem Studienarm dargestellt, an dem sie im Verlauf der Studie teilgenommen haben. Patienten können daher in mehreren Studienarmen gezählt werden.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; Max: Maximum; Min: Minimum

2.6.2 Mortalität

Mortalität ist Bestandteil der unerwünschten Ereignisse in der Endpunktkategorie Sicherheit.

2.6.3 Morbidität

2.6.3.1 Annualisierte Blutungsrate während der Studie

In allen drei Studien wurden behandlungsbedürftige Blutungen standardisiert pro Jahr angegeben. Die Ergebnisse je Studie sind in den Tabellen 17 bis 19 dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt annualisierte Blutungsrate in der Studie B-LONG

Studie B-LONG	Studienarm 1: Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe (N=61)	Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe (N=26)	Studienarm 3: Bedarfsbehandlung (N=27)
Patientenjahre	53,6	28,5	21,9
Keine Blutung, n (%)	14 (23,0)	11 (42,3)	0
1 Blutung, n (%)	11 (18,0)	2 (7,7)	0
2 Blutungen, n (%)	6 (9,8)	1 (3,8)	1 (3,7)
3 Blutungen, n (%)	10 (16,4)	5 (19,2)	0
4 Blutungen, n (%)	8 (13,1)	2 (7,7)	2 (7,4)
5 Blutungen, n (%)	3 (4,9)	1 (3,8)	0
> 5 Blutungen, n (%)	9 (14,8)	4 (15,4)	24 (88,9)
Annualisierte Blutungsrate			
Median (Min; Max)	2,95 (0,0; 12,8)	1,38 (0,0; 8,9)	17,69 (2,2; 41,6)
RR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert	0,17 [0,11;0,24] <0,001	0,13 [0,08;0,20] <0,001	Referenz
Annualisierte Blutungsrate nach Art der Blutung			
<i>ABR spontan</i> Median (Min; Max)	1,04 (0,0; 10,8)	0,88 (0,0; 6,2)	11,78 (0,0; 40,3)
<i>ABR traumainduziert</i> Median (Min; Max)	0,99 (0,0; 5,2)	0,00 (0,0; 8,4)	2,21 (0,0; 29,4)
Annualisierte Blutungsrate nach Lokalisation der Blutung			
<i>ABR Gelenk</i> Median (Min; Max)	1,11 (0,0; 12,8)	0,36 (0,0; 7,8)	13,58 (1,0; 41,6)
<i>ABR Muskel</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 6,3)	0,00 (0,0; 3,3)	3,96 (0,0; 16,6)
<i>ABR innenliegende Blutungen</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 3,3)	0,00 (0,0; 2,2)	0,00 (0,0; 3,8)
<i>ABR Haut/Schleimhaut</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 4,3)	0,00 (0,0; 2,2)	0,00 (0,0; 15,0)

¹⁾ Risk Ratios wurden anhand adjustierter ABR berechnet. ABR wurde dabei mittels negativem binomiale Regressionsmodell für die individuelle Studiendauer der Studienteilnehmer adjustiert.

²⁾ Eingeschlossen wurden alle Patienten des FAS, für die eine Wirksamkeitsperiode berechnet werden konnte.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; RR: Risk Ratio

Unter Prophylaxebehandlung sind bei 23 % der Patienten in Studienarm 1 und 42,3 % in Studienarm 2 keine Blutungen während der Studienphase aufgetreten. Alle anderen Patienten in den 3 Studienarmen hatten mindestens eine Blutung und ca. 20 % hatten sogar 5 oder mehr Blutungen während der Studienphase. Im Gegensatz dazu zeigten sich unter Bedarfsbehandlung unter allen Teilnehmern mindestens 2 Blutungen oder mehr. Der überwiegende Teil (88,9 %) wies sogar mehr als fünf Blutungen während der Studienphase auf.

Die annualisierten Blutungsraten (ABR) in den beiden Prophylaxearmen der Studie B-LONG schwankten zwischen einem und drei Blutungsereignissen pro Jahr. Unterscheidungen nach Art und Lokalisationen zeigten Spontanblutungen und Gelenkblutungen als häufigste Untergruppen in beiden Prophylaxearmen. Unter Bedarfsbehandlung lag die ABR mit ca. 17–18 Blutungen/Jahr deutlich höher als in den Prophylaxeregimen. Auch unter Bedarfsbehandlungen wiesen Spontan- und Gelenkblutungen die höchsten ABR nach Blutungsart und -lokalisierung auf.

Der Vergleich zwischen Studienarmen zeigt einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Prophylaxeregime im Vergleich zur Bedarfsbehandlung: wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung: RR = 0,17 (95%-KI: [0,11;0,24]) bzw. individualisierte Intervallprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung: RR = 0,13 (95%-KI: [0,08;0,20]).

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt annualisierte Blutungsrate in der Studie Kids B-LONG

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre (N=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)
Patientenjahre	11,72	13,67
Keine Blutung, n (%)	6 (40,0)	4 (26,7)
1 Blutung, n (%)	3 (20,0)	2 (13,3)
2 Blutungen, n (%)	3 (20,0)	4 (26,7)
3 Blutungen, n (%)	1 (6,7)	1 (6,7)
4 Blutungen, n (%)	0	2 (13,3)
5 Blutungen, n (%)	2 (13,3)	0
> 5 Blutungen, n (%)	0	2 (13,3)
Annualisierte Blutungsrate		
Median (Min; Max)	1,09 (0,0; 5,6)	2,13 (0,0; 10,0)
Annualisierte Blutungsrate nach Art der Blutung		
<i>ABR spontan</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 3,1)
<i>ABR traumainduziert</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 5,6)	1,06 (0,0; 9,6)
Annualisierte Blutungsrate nach Lokalisation der Blutung		
<i>ABR Gelenk</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 2,3)	1,06 (0,0; 8,7)
<i>ABR Muskel</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 1,9)	0,00 (0,0; 3,1)
<i>ABR innenliegende Blutungen</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 3,4)	0,00 (0,0; 1,2)

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre (N=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)
<i>ABR Haut/Schleimhaut</i> Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 4,3)	0,00 (0,0; 1,1)

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; Max: Maximum; Min: Minimum

Über den Zeitraum der Behandlung mit Eftrenonacog alfa wiesen 40 % der unter 6-Jährigen und 26,7 % der 6- bis unter 12-Jährigen keine Blutungen auf. Bei knapp der Hälfte (46,7 %) kam es zu einer bis drei Blutungen während der Studie. Bei den verbleibenden Teilnehmern traten vier Blutungen oder mehr auf.

Die mediane ABR war in beiden Gruppen gering mit 1,09 bzw. 2,13 Blutungen pro Jahr bei den unter 6- bzw. 6- bis unter 12-Jährigen. Eine Stratifizierung nach Art und Lokalisation der Blutung ist aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen wenig aussagekräftig.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt annualisierte Blutungsrate in der Studie B-YOND

Studie B-YOND	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Intervall- prophylaxe	Personalisierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
Patienten aus der Studie B-LONG				
N	50	30	13	15
Patientenjahre	89,41	59,42	24,76	22,67
Keine Blutung, n (%)	9 (18,0)	2 (6,7)	2 (15,4)	3 (20,0)
> 0 bis 5 Blutungen, n (%)	32 (64,0)	21 (70,0)	7 (53,8)	0
> 5 bis 10 Blutungen, n (%)	4 (8,0)	5 (16,7)	3 (23,1)	3 (20,0)
> 10 bis 20 Blutungen, n (%)	3 (6,0)	1 (3,3)	1 (7,7)	6 (40,0)
> 20 Blutungen, n (%)	2 (4,0)	1 (3,3)	0	3 (20,0)
ABR, Median (Min; Max)	2,28 (0,0; 25,4)	2,25 (0,0; 30,1)	2,42 (0,0; 15,7)	11,27 (0,0; 39,2)
Patienten aus der Studie Kids B-LONG				
< 6 Jahre				
N	9	0	0	0
Patientenjahre	5,65	-	-	-
Keine Blutung, n (%)	6 (66,7)	-	-	-
> 0 bis 5 Blutungen, n (%)	2 (22,2)	-	-	-
> 5 bis 10 Blutungen, n (%)	0	-	-	-
> 10 bis 20 Blutungen, n (%)	1 (11,1)	-	-	-
> 20 Blutungen, n (%)	0	-	-	-
ABR, Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 17,4)	-	-	-
6 bis < 12 Jahre				
N	10	5	1	0
Patientenjahre	8,40	4,12	0,96	-

Studie B-YOND	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Intervallprophylaxe	Personalisierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
Keine Blutung, n (%)	2 (20,0)	0	0	-
> 0 bis 5 Blutungen, n (%)	6 (60,0)	3 (60,0)	1 (100,0)	-
> 5 bis 10 Blutungen, n (%)	1 (10,0)	1 (20,0)	0	-
> 10 bis 20 Blutungen, n (%)	1 (10,0)	1 (20,0)	0	-
> 20 Blutungen, n (%)	0	0	0	-
ABR, Median (Min; Max)	2,65 (0,0; 13,3)	2,37 (0,9; 18,3)	3,13 (3,1; 3,1)	-

¹⁾ Datenschnitt: 17. Oktober 2014

Abkürzungen: ABR annualisierte Blutungsrate; Max: Maximum; Min: Minimum

Die Ergebnisse der Extensionsstudie B-YOND sind nach den Vorgängerstudien B-LONG und Kids B-LONG stratifiziert dargestellt. Die Ergebnisse der Extensionstudie sind konsistent mit den Ergebnissen der Vorgängerstudien und zeigen für das Prophylaxeregime einen höheren Anteil Patienten mit wenig Blutungsereignissen und demzufolge auch geringere ABR als für Patienten unter Bedarfsbehandlung.

2.6.3.2 Zeit zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden

Der Endpunkt „Zeit zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden“ wird für die Studie B-LONG in Tabelle 20 pro Blutungsereignis und pro Patient dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse zu Anzahl Tagen seit Behandlung einer Blutungsepisode bis Auftritt einer erneuten behandlungsbedürftigen Blutungsepisode in der Studie B-LONG

Studie B-LONG	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (N=63)	Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe (N=29)	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung (N=27)
Anzahl, n	35	13	27
Anzahl Blutungsepisoden	110	45	359
Zeit pro Blutungsepisode in Tagen Median (Min; Max)	40,78 (0,6; 263,0)	39,48 (0,2; 269,3)	13,42 (0,3; 217,0)
Zeit pro Patient in Tagen Median (Min; Max)	59,52 (4,4; 250,7)	76,13 (37,2; 161,4)	19,67 (9,0; 217,0)

Abkürzungen: Max: Maximum ; Min: Minimum

Die meisten bewertbaren Blutungsereignisse sind in der Gruppe unter Bedarfsbehandlung aufgetreten. In dieser Gruppe war die Anzahl Tage zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungsereignissen sowohl pro Patient als auch pro Blutungsepisode am kürzesten. Deutlich weniger bewertbare Blutungsereignisse sind in den Gruppen unter Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa aufgetreten. Die Zeit zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungsereignissen war in beiden Prophylaxearmen pro Blutungsepisode vergleichbar und pro Patient etwas länger unter individualisierter Intervallprophylaxe als in der dosis-optimierten Prophylaxe. Patienten in beiden Prophylaxearmen zeigten deutlich längere Zeitspannen ohne behandlungsbedürftige Blutungen als Patienten unter Bedarfsbehandlung. Stratifizierte man nach Art der Blutung, so war dieser Unter-

schied zwischen den Behandlungsregimen konsistent. Darüber hinaus zeigten sich in der stratifizierten Auswertung Unterschiede zwischen den Prophylaxearmen. So war die Zeit bis zum Auftreten einer Spontanblutung pro Patient in Studienarm 1 deutlich kürzer als in Studienarm 2 (im Median 49,7 vs. 91,0 Tage), jedoch bei traumainduzierten Blutungen deutlich länger (55,7 Tage in Studienarm 1 vs. 31,4 Tage in Studienarm 2).

2.6.3.3 Ansprechen – Einschätzung durch Patienten

In allen drei Studien wurde das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa angegeben. Das vom Patienten berichtete Ansprechen auf die jeweils erste Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode wird in den Tabellen 21 bis 23 dargestellt.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Ansprechen der Patienten auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode in der Studie B-LONG

Studie B-LONG	Studienarm 1: Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe (N=63)	Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe (N=29)	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung (N=27)
Anzahl Blutungen	167	67	402
Anzahl bewerteter Blutungen	156	63	394
Exzellentes Ansprechen, n (%)	55 (35,3) ¹⁾	20 (31,7) ¹⁾	147 (37,3) ¹⁾
Gutes Ansprechen, n (%)	68 (43,6) ¹⁾	27 (42,9) ¹⁾	196 (49,7) ¹⁾
Moderates Ansprechen, n (%)	29 (18,6) ¹⁾	14 (22,2) ¹⁾	47 (11,9) ¹⁾
Kein Ansprechen, n (%)	4 (2,6) ¹⁾	2 (3,2) ¹⁾	4 (1,0) ¹⁾

¹⁾ Prozentangabe beruht auf der Anzahl an bewerteten Blutungen.

Ein Großteil der Patienten gibt an „exzellent“ oder „gut“ auf die erste Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutung anzusprechen. In jedem Studienarm berichten die meisten Patienten ein „gutes“ Ansprechen, jeweils gefolgt von „exzellentem“, „moderatem“ und „keinem“ Ansprechen. Die höchste Anzahl an Blutungen gab es in Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung). In diesem Studienarm ist der Prozentsatz an „exzellentem“ und „gutem“ Ansprechen am höchsten, am niedrigsten ist er in Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe). Insgesamt wurde für weniger als 4 % der Blutungen nicht angegeben, ob der Patient auf die Behandlung angesprochen hat (Studienarm 1: 6,6 %, Studienarm 2: 6,0 %, Studienarm 3: 2,0 %).

Zusätzlich zu den hier dargestellten Ergebnissen wurden Daten zum Ansprechen auf alle Injektionen Eftrenonacog alfa (nicht auf die erste Injektion je Blutung beschränkt) berichtet. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den hier dargestellten Werten.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Ansprechen der Patienten auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode in der Studie Kids B-LONG

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre (N=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)
Anzahl Blutungen	22	38
Anzahl bewerteter Blutungen	19	34

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre (N=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)
Exzellentes Ansprechen, n (%)	10 (52,6) ¹⁾	14 (41,2) ¹⁾
Gutes Ansprechen, n (%)	7 (36,8) ¹⁾	16 (47,1) ¹⁾
Moderates Ansprechen, n (%)	1 (5,3) ¹⁾	4 (11) ¹⁾
Kein Ansprechen, n (%)	1 (5,3) ¹⁾	0 ¹⁾

¹⁾ Prozentangabe beruht auf der Gesamtanzahl an bewerteten Blutungen.

Ein Großteil der Bezugspersonen der Kinder gibt an, dass die Kinder „exzellent“ oder „gut“ auf die erste Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutung ansprechen. Für beide Altersgruppen wurde angegeben, dass knapp 90 % „exzellent“ oder „gut“ ansprechen. Über die Altersgruppen hinweg wurde für ein Kind „kein“ Ansprechen eingeschätzt. Insgesamt wurde für 11,7 % der Blutungen nicht angegeben, ob das Kind auf die Behandlung angesprochen hat (< 6 Jahre: 13,6 %; 6 bis < 12 Jahre: 10,5 %).

Zusätzlich zu den hier dargestellten Ergebnissen wurden Daten zum Ansprechen auf alle Injektionen Eftrenonacog alfa (nicht auf die erste Injektion je Blutung beschränkt) berichtet. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den hier dargestellten Ergebnissen.

Tabelle 23: Ergebnisse zum Ansprechen der Patienten auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode in der Studie B-YOND

Studie B-YOND	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Intervall- prophylaxe	Personalisierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
Patienten aus der Studie B-LONG				
N	50	30	14	15
Anzahl Blutungen	306	220	107	380
Anzahl bewerteter Blutungen	288	210	107	378
Exzellentes Ansprechen, n (%)	99 (34,4) ¹⁾	82 (39,0) ¹⁾	21 (19,6) ¹⁾	128 (33,9) ¹⁾
Gutes Ansprechen, n (%)	104 (36,1) ¹⁾	93 (44,3) ¹⁾	58 (54,2) ¹⁾	236 (62,4) ¹⁾
Moderates Ansprechen, n (%)	66 (22,9) ¹⁾	31 (14,8) ¹⁾	25 (23,4) ¹⁾	12 (3,2) ¹⁾
Kein Ansprechen, n (%)	19 (6,6) ¹⁾	4 (1,9) ¹⁾	3 (2,8) ¹⁾	2 (0,5) ¹⁾
Patienten aus der Studie Kids B-LONG				
< 6 Jahre				
N	9	0	0	0
Anzahl Blutungen	11	0	0	0
Anzahl bewerteter Blutungen	11	0	0	0
Exzellentes Ansprechen, n (%)	7 (63,6) ¹⁾	-	-	-
Gutes Ansprechen, n (%)	4 (36,4) ¹⁾	-	-	-
Moderates Ansprechen, n (%)	0	-	-	-
Kein Ansprechen, n (%)	0	-	-	-

Studie B-YOND	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe	Individualisierte Intervall-prophylaxe	Personalisierte Prophylaxe	Bedarfs-behandlung
6 bis < 12 Jahre				
N	10	5	1	0
Anzahl Blutungen	33	13	3	0
Anzahl bewerteter Blutungen	32	12	2	0
Exzellentes Ansprechen, n (%)	22 (68,8) ¹⁾	1 (8,3) ¹⁾	0	-
Gutes Ansprechen, n (%)	4 (12,5) ¹⁾	5 (41,7) ¹⁾	1 (50,0) ¹⁾	-
Moderates Ansprechen, n (%)	4 (12,5) ¹⁾	1 (8,3) ¹⁾	1 (50,0) ¹⁾	-
Kein Ansprechen, n (%)	2 (6,3) ¹⁾	5 (41,7) ¹⁾	0	-

¹⁾ Prozentangabe beruht auf der Gesamtanzahl an bewerteten Blutungen

Die meisten Patienten, die zuvor an der Studie B-LONG teilnahmen, schätzen ihr Ansprechen auf die erste Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode als „gut“ ein; unabhängig davon, ob die Patienten eine Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung erhielten. Insgesamt berichteten Patienten, die eine Bedarfsbehandlung erhielten, etwas besser auf die Behandlung anzusprechen. Dies spiegelt sich in einem hohen Prozentsatz an Behandlungen, auf die „exzellent“ (33,9 %) oder „gut“ (62,4 %) angesprochen wird, und einem geringen Prozentsatz an Behandlungen, auf die „kein Ansprechen“ (0,5 %) folgte, wider.

Das Ansprechen von Kindern < 6 Jahre, die zuvor an der Studie Kids B-LONG teilgenommen hatten, wurde für die erste Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode für alle bewerteten Blutungsepisoden (n=11) als „exzellent“ oder „gut“ eingeschätzt.

Das Ansprechen von Kindern zwischen 6 und 12 Jahren unterschied sich je nach Art der Prophylaxe. Das Ansprechen zur Behandlung von bewerteten Blutungsepisoden (n=32) wurde für Kinder, die eine wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe erhielten, zum Großteil (68,8 %) als „exzellent“ angegeben. Die erste Injektion für zwei Blutungen (6,3 %) führte zu keinem Ansprechen. Das Ansprechen auf die erste Injektion zur Behandlung von bewerteten Blutungsepisoden (n=12) wurde für Kinder, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, bei 5 Blutungen (41,7 %) als „gut“ eingeschätzt. Ebenso häufig wurde „kein Ansprechen“ dokumentiert.

Zusätzlich zu den hier dargestellten Ergebnissen wurden Daten zum Ansprechen auf alle Injektionen Eftrenonacog alfa (nicht auf die erste Injektion je Blutung beschränkt) berichtet. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den hier dargestellten Werten.

2.6.3.4 EQ-5D-Y

Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Y für Patienten im Alter von 7 bis < 12 Jahren der Studie Kids B-LONG sind in Tabelle 24 dargestellt. Hohe Werte spiegeln einen guten allgemeinen Gesundheitszustand, und positive Veränderungen zu Baseline eine Verbesserung des Gesundheitszustands wider.

Tabelle 24: Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D-Y in der Studie Kids B-LONG¹⁾

Studie Kids B-LONG	N	EQ-5D-VAS	Veränderung zu Baseline
Baseline, Median (Min; Max)	10	97,5 (48; 100)	-
Woche 24, Median (Min; Max)	9	99,0 (75; 100)	0,0 (-25; 52) ²⁾
Woche 50, Median (Min; Max)	8	96,5 (70; 100)	-0,5 (-18; 52) ³⁾

¹⁾ Laut Dossier Modul 4 beruhen die Angaben auf Selbstangaben durch das Kind/den Jugendlichen (N=13).

²⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=9): 95,0.

³⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=8): 92,5.

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum

Aus den Darstellungen des pU geht nicht hervor, wie viele Patienten im Alter von 7 bis < 12 Jahren zur Beantwortung des EQ-5D-Y infrage kamen. Es kann nicht beurteilt werden, ob fehlende Werte vorliegen. Die befragten Patienten berichteten zu Baseline einen nahezu idealen Gesundheitszustand. Dieser allgemeine Gesundheitszustand veränderte sich im Verlauf der Studie kaum. Aufgrund mangelnder Responseschwellen ist eine Einschätzung zur klinischen Relevanz der Veränderungen nicht möglich.

2.6.3.5 EQ-5D-3L

Es sind keine Ergebnisse zum EQ-5D-3L aus der Studie B-YOND verfügbar.

2.6.4 Lebensqualität

2.6.4.1 Haemo-QoL

Aus den Darstellungen des pU geht nicht hervor, wie viele Patienten im Alter von 12 bis 16 Jahren aus den Studien B-LONG bzw. B-YOND zur Beantwortung des Haemo-QoL infrage kamen. Insgesamt haben 4 adoleszente Studienteilnehmer der Studie B-LONG den Haemo-QoL zu Baseline ausgefüllt. Zu Woche 26 stehen Informationen von zwei Teilnehmern und zu Woche 52 von drei Teilnehmern zur Verfügung. Aufgrund der kleinen Studienpopulation ist keine allgemeingültige Aussage ableitbar, sodass der pU auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Es sind keine Ergebnisse zum Haemo-QoL aus der Studie B-YOND verfügbar.

2.6.4.2 Haem-A-QoL

In Tabelle 25 sind die Ergebnisse zum Gesamtscore des Haem-A-QoL in der Studie B-LONG dargestellt. Hohe Scores spiegeln eine niedrige Lebensqualität wider. Eine Verbesserung der Lebensqualität spiegelt sich somit in einer negativen Veränderung zu Baseline wider.

Tabelle 25: Ergebnisse zum Gesamtscore des Haem-A-QoL in der Studie B-LONG

Studie B-LONG	N	Haem-A-QoL-Gesamtscore	Veränderung zu Baseline
Vorbehandlung: Prophylaxe			
Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (n=33)			
Baseline, Median (Min; Max)	26	27,58 (10,9; 63,1)	-
Woche 26, Median (Min; Max)	17	23,30 (3,0; 64,4)	-6,82 (-15,9; 6,1) ¹⁾
Woche 52, Median (Min; Max)	15	24,36 (4,5; 63,7)	-5,60 (-24,4; 9,6) ¹⁾

Studie B-LONG	N	Haem-A-QoL-Gesamtscore	Veränderung zu Baseline
Vorbehandlung: Prophylaxe			
Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe (n=15)			
Baseline, Median (Min; Max)	13	25,57 (7,7; 67,9)	-
Woche 26, Median (Min; Max)	10	16,19 (3,8; 64,3)	-5,83 (-22,8; 5,7) ¹⁾
Woche 52, Median (Min; Max)	10	16,58 (4,4; 63,0)	-3,31 (-11,6; 4,9) ¹⁾

¹⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten: nicht berichtet.

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum

Informationen zur Lebensqualität erhoben mittels Haem-A-QoL standen von 26 Patienten aus Studienarm 1 (n=33) und von 13 Patienten aus Studienarm 2 (n=15) zur Verfügung. Im Verlauf der Studie sank der Rücklauf erheblich, und zwar von 78,8 % auf 45,5 % in Studienarm 1 und von 86,6 % auf 66,6 % in Studienarm 2.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Veränderung des Haem-A-QoL-Werts im Zeitverlauf wurden, wie in Tabelle 9 dargestellt, Spannen an Responseschwellen berücksichtigt. Eine Veränderung des Haem-A-QoL-Werts wird als klinisch relevant eingeschätzt, wenn sie größer ist als die höchste Responseschwelle der Spanne. Eine Veränderung wird als möglicherweise klinisch relevant eingeschätzt, wenn sie sich in der Spanne der Responseschwellen befindet und eine Veränderung wird als klinisch nicht relevant eingeschätzt, wenn sie kleiner ist als die niedrigste Responseschwelle der Spanne. Responderanalysen liegen nicht vor. Es wurden Angaben zum Median der Scores und deren Veränderung zu Baseline berichtet.

In Studienarm 1 ergibt sich für den Gesamtscore des Haem-A-QoL ein Median der Veränderung zu Baseline in Woche 26 von -6,82. Die Veränderung zu Baseline in Woche 52 beträgt -5,60. Zu beiden Zeitpunkten zeigte mindestens die Hälfte der Teilnehmer eine möglicherweise klinisch relevante Veränderung.

In Studienarm 2 ergibt sich für den Gesamtscore ein Median der Veränderung zu Baseline in Woche 26 von -5,83. Diese Veränderung wurde für mindestens die Hälfte der Teilnehmer als möglicherweise klinisch relevant eingeschätzt. Die Veränderung in Woche 52 zu Baseline von -3,31 war für mindestens die Hälfte der Teilnehmer klinisch nicht relevant.

Im Folgenden werden Ergebnisse derjenigen Domänen dargestellt, für die Angaben zu Responseschwellen vorlagen.

In Studienarm 1 liegt für die Domäne „Körperliche Gesundheit“ sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52 eine mediane Veränderung zu Baseline von -10,00 vor. Diese Veränderung wurde für mindestens die Hälfte der Teilnehmer als möglicherweise klinisch relevant eingeschätzt. Die Veränderung in der Domäne „Sport und Freizeit“ wurde für mindestens die Hälfte der Studienteilnehmer als klinisch nicht relevant eingeschätzt.

In Studienarm 2 liegt für die Domäne „Körperliche Gesundheit“ in Woche 26 eine mediane Veränderung zu Baseline von -11,25 vor. Für mindestens die Hälfte der Studienpopulation wurde diese Veränderung als möglicherweise klinisch relevant eingeschätzt. Für die Domäne „Sport und Freizeit“ liegt in Woche 26 eine mediane Veränderung zu Baseline von -27,50 vor. Diese Veränderung wurde für mindestens die Hälfte der Studienteilnehmer als klinisch relevant eingeschätzt. Die Veränderungen in Woche 52 zu Baseline in diesen Domänen wurden für mindestens die Hälfte der Teilnehmer als klinisch nicht relevant eingeschätzt.

Für andere Domänen wurden keine Responseschwellen vorgelegt, somit ist eine Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse nicht möglich. Eine Übersicht über die Ergebnisse zu allen Subskalen findet sich im Anhang in Tabelle 34.

Es sind keine Ergebnisse zum Haem-A-QoL aus der Studie B-YOND verfügbar.

2.6.4.3 CHO-KLAT

In Tabelle 26 sind die Ergebnisse zum Gesamtscore des CHO-KLAT-Fragebogens in der Studie Kids B-LONG dargestellt. Die Einschätzung der Lebensqualität erfolgte sowohl durch die Patienten als auch durch Eltern bzw. Erziehungsberechtigte. Hohe Scores spiegeln eine hohe Lebensqualität, und eine positive Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Tabelle 26: Ergebnisse zum Gesamtscore des CHO-KLAT in der Studie Kids B-LONG¹⁾

Studie Kids B-LONG	N	CHO-KLAT-Gesamtscore ¹⁾	Veränderung zu Baseline
Selbsteinschätzung durch Patienten			
Baseline, Median (Min; Max)	15	76,6 (56; 96)	-
Woche 24, Median (Min; Max)	14	76,9 (68; 90)	1,0 (-13; 16) ²⁾
Woche 50, Median (Min; Max)	12	79,0 (67; 92)	-1,3 (-7; 17) ³⁾
Einschätzung durch Proxy			
Baseline, Median (Min; Max)	12	84,2 (64; 92)	
Woche 24, Median (Min; Max)	11	78,7 (58; 93)	-4,2 (-14; 4) ⁴⁾
Woche 50, Median (Min; Max)	11	78,2 (66; 98)	-2,5 (-15; 9) ⁵⁾

¹⁾ Es erfüllten N=15 Studienteilnehmer das Mindestalter von 5 Jahren.

²⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=14): 77,0.

³⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=12): 79,0.

⁴⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=11): 85,2.

⁵⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=11): 83,3.

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum

Insgesamt veränderte sich die Lebensqualität gemessen mittels CHO-KLAT im Verlauf der Studie kaum. Laut Einschätzung des Proxys verschlechterte sich die Lebensqualität sogar leicht im Studienverlauf. Allerdings kann aufgrund mangelnder Responseschwellen keine Einschätzung zur klinischen Relevanz der Veränderungen getroffen werden.

2.6.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der in den a priori definierten Subgruppen zeigten keine relevanten Unterschiede zu den Gesamtergebnissen.

2.6.6 Sicherheit

2.6.6.1 Hemmkörper

Als die ersten 34 Teilnehmer der Studie B-LONG mindestens 50 ED unter Eftrenonacog alfa erreicht hatten wurde die erste Interimsanalyse durchgeführt. Es traten keine positiven

Testergebnisse hinsichtlich der Bildung von Hemmkörpern auf. Daraufhin wurde gemäß Studienprotokoll die Studie beendet (siehe 2.5.4).

Die Ergebnisse zum Auftreten von Hemmkörpern in der Studie B-LONG sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Auftreten von Hemmkörpern in der Studie B-LONG

Studie B-LONG¹⁾	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (N=63)	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe (N=27)	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung (N=27)	Studienarm 4: Perioperatives Management (N=4)
N valider Test	63	27	27	4
Inzidenz ²⁾ [95%-KI ³⁾]	0 [0;5,7]	0 [0;12,8]	0 [0;12,8]	0 [0;60,2]

¹⁾ Population bezieht sich lediglich auf Studienteilnehmer, die Eftrenonacog alfa als 15K-Produkt erhielten. Personen, die das 5K-Produkt erhielten, wurden nicht einbezogen; dies betraf 2 Patienten aus Studienarm 2.

²⁾ Inzidenz über den gesamten Zeitraum der Studie.

³⁾ Berechnet mittels exakter Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Von allen Teilnehmern der Studie B-LONG, die mindestens eine Dosis des 15K-Produkts von Eftrenonacog alfa erhielten, lag ein valides Testergebnis auf Hemmkörper vor. Während der Behandlung mit Eftrenonacog alfa entwickelte kein Teilnehmer der Studie B-LONG Hemmkörper. P-Werte statistischer Tests, wie präspezifiziert im statistischen Analyseplan, waren nicht verfügbar.

Die Ergebnisse zum Auftreten von Hemmkörpern in der Studie Kids B-LONG sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Auftreten von Hemmkörpern in der Studie Kids B-LONG

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre (N=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)
N valider Test	15	15
Inzidenz ¹⁾ [95%-KI ²⁾]	0 [0;21,8]	0 [0;21,8]

¹⁾ Inzidenz über den gesamten Zeitraum der Studie.

²⁾ Berechnet mittels exakter Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Von allen Teilnehmern der Studie Kids B-LONG, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhielten, lag ein valides Testergebnis auf Hemmkörper vor. Während der Studie entwickelte kein Teilnehmer der Studie Kids B-LONG Hemmkörper.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Extensionsstudie B-YOND war von allen 116 Teilnehmern mindestens ein valider Test auf Hemmkörper verfügbar. Keiner der Teilnehmer entwickelte Hemmkörper gegen Eftrenonacog alfa.

2.6.6.2 Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 29 sind die in den Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND aufgetretenen UE, SUE und Studienabbrüche aufgrund von UE dargestellt.

Tabelle 29: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase

	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)								
	Studie B-LONG				Studie Kids B-LONG ³⁾		Studie B-YOND		
	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (N=63)		Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe (N=29)	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung (N=27)	Studienarm 4: Perioperatives Management ²⁾ (N=12)	< 6 Jahre (N=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)	Patienten aus der Studie B-LONG (N=93)	Patienten aus der Studie Kids B-LONG (N=23)
	BeneFIX® ¹⁾ (N=23)	Eftrenonacog alfa (N=63)							
UE	2 (8,7)	45 (71,4)	23 (79,3)	20 (74,1)	10 (83,4)	12 (80,0)	14 (93,3)	71 (76,3)	17 (73,9)
Schwere UE	n. b.	1 (1,6)	4 (13,8)	1 (3,7)	n. b.	2 (13,3)	0	13 (14,0)	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	1 (1,6)	0	1 (3,7)	0	0	0	0	0
SUE	0	5 (7,9)	4 (13,8)	4 (14,8)	3 (25,0)	3 (20,0)	1 (6,7)	21 (22,6)	2 (8,7)

¹⁾ Für Patienten der sequentiellen Pharmakokinetik sind UE, die zwischen der ersten Studieninjektion BeneFIX® und der ersten Studieninjektion Eftrenonacog alfa auftraten, getrennt dargestellt von denjenigen, die nach der ersten Injektion Eftrenonacog alfa auftraten.

²⁾ UE, die während der chirurgischen/rehabilitatorischen Phase auftraten, sind eingeschlossen; diese UE sind nicht in den Studienarmen 1, 2 oder 3 eingeschlossen.

³⁾ Ereignisse, die zwischen der ersten FIX-Injektion der Vorstudie und der ersten Injektion Eftrenonacog alfa auftraten, wurden nicht dargestellt.

Abkürzungen: n. b.: nicht berichtet; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

In der Studie B-LONG ist je nach Studienarm bei zwischen 71 bis 83 % der Patienten mindestens ein UE aufgetreten, in der Studie Kids B-LONG betrug die Häufigkeit 80 % (Kinder < 6 Jahre) bzw. 93 % (Kinder 6 bis < 12 Jahre) und in der Studie B-YOND 74 % (für Patienten aus der Studie B-LONG) bzw. 76 % (für Patienten aus der Studie Kids B-LONG).

Patienten in Studienarm 2 der Studie B-LONG, Kinder < 6 Jahre aus der Studie Kids B-LONG sowie Patienten aus der Studie B-YOND, die zuvor in der Studie B-LONG eingeschlossen waren, erlitten zu jeweils 13 bis 14 % mindestens ein schweres UE. Dies sind die höchsten Werte der jeweiligen Studien.

Bei jeweils einem Patienten aus Studienarm 1 und 3 der Studie B-LONG kam es zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE.

SUE traten in allen Studienarmen und Populationen der drei Studien auf. Patienten in Studienarm 4 der Studie B-LONG, Kinder < 6 Jahre aus der Studie Kids B-LONG sowie Patienten aus der Studie B-YOND, die zuvor in der Studie B-LONG eingeschlossen waren, erlitten mit jeweils 20 bis 25 % am häufigsten mindestens ein SUE.

In allen drei Studien wurden keine Todesfälle berichtet.

Die am häufigsten berichteten UE ($\geq 10\%$) sind klassifiziert nach Systemorganklasse für die jeweiligen Studienarme bzw. Alterskohorten der Studien in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: UE mit Inzidenz ≥ 10 %

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, n (%)						
	Studie B-LONG			Studie Kids B-LONG		Studie B-YOND	
	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (N=63)	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe (N=29)	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung (N=27)	< 6 Jahre (N=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)	Patienten aus der Studie B-LONG (N=93)	Patienten aus der Studie Kids B-LONG (N=23)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	28 (44,4)	13 (44,8)	7 (25,9)	9 (60,0)	10 (66,7)	37 (39,8)	9 (39,1)
Nasopharyngitis	13 (20,6)	4 (13,8)	1 (3,7)	1 (6,7)	6 (40,0)	9 (9,7)	4 (17,4)
Influenza	5 (7,9)	0	4 (14,8)	0 ¹⁾	0 ¹⁾	6 (6,5)	0
Virusinfektion	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	4 (26,7)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
Ohreninfektion	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
Otitis media	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
Gastroenteritis durch Norovirus	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	0	2 (13,3)	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
Krupp infektiös	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	15 (23,8)	6 (20,7)	5 (18,5)	8 (53,3)	3 (20,0)	26 (28,0)	4 (17,4)
Obstipation	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
Erbrechen	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	0	7 (7,5)	2 (8,7)
Karies	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	16 (25,4)	7 (24,1)	3 (11,1)	0	2 (13,3)	23 (24,7)	2 (8,7)
<i>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	11 (17,5)	6 (20,7)	2 (7,4)	9 (60,0)	4 (26,7)	21 (22,6)	7 (30,4)
Sturz	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	4 (26,7)	2 (13,3)	4 (4,3)	5 (21,7)
Kopfverletzung	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	3 (20,0)	1 (6,7)	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
Gesichtsverletzung	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	1 (6,7)	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	8 (12,7)	7 (24,1)	2 (7,4)	0	2 (13,3)	17 (18,3)	1 (4,3)
Kopfschmerz	2 (3,2)	2 (6,9)	2 (7,4)	0	2 (13,3)	13 (14,0)	1 (4,3)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Eftrenonacog alfa

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm, n (%)						
	Studie B-LONG			Studie Kids B-LONG		Studie B-YOND	
	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (N=63)	Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe (N=29)	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung (N=27)	< 6 Jahre (N=15)	6 bis < 12 Jahre (N=15)	Patienten aus der Studie B-LONG (N=93)	Patienten aus der Studie Kids B-LONG (N=23)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	6 (9,5)	3 (10,3)	3 (11,1)	5 (33,3)	1 (6,7)	13 (14,0)	2 (8,7)
Pyrexie	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	4 (26,7)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
<i>Untersuchungen</i>	3 (4,8)	2 (6,9)	4 (14,8)	0 ¹⁾	0 ¹⁾	2 (2,2)	1 (4,3)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	3 (4,8)	1 (3,4)	3 (11,1)	4 (26,7)	1 (6,7)	13 (14,0)	5 (21,7)
Husten	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	3 (4,8)	1 (3,4)	0	2 (13,3)	2 (13,3)	18 (19,4)	2 (8,7)
Ausschlag	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (13,3)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	1 (1,6)	1 (3,4)	0	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	11 (11,8)	0
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	1 (1,6)	2 (6,9)	0	1 (6,7)	1 (6,7)	3 (3,2)	3 (13,0)
Jahreszeitbedingte Allergie	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	n. b. ²⁾	2 (2,2)	3 (13,0)

¹⁾ Zu dieser Systemorganklasse/diesem preferred term wurden keine Werte zur Inzidenz berichtet. Da Werte berichtet wurden, falls Inzidenz > 3% und dies bereits bei einem betroffenen Patienten erfüllt wäre, kann geschlossen werden, dass kein Patient betroffen ist.

²⁾ Inzidenz < 3%

Das einzige UE, das studienübergreifend mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ berichtet wurde, ist Nasopharyngitis. In der Studie B-LONG ist Influenza das einzige weitere UE, das in einem Studienarm (Studienarm 3) mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ auftritt. In der Studie Kids B-LONG sind Stürze das zweithäufigste UE nach Nasopharyngitis. In der Studie B-YOND sind als weitere UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ Stürze und jahreszeitbedingte Allergien (bei Patienten, die vorher in die Studie Kids B-LONG eingeschlossen waren) sowie Kopfschmerzen (bei Patienten, die vorher in die Studie B-LONG eingeschlossen waren) zu nennen.

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Vom pU in den Studienprotokollen der jeweiligen Studien beschriebene UE von besonderem Interesse sind: Hemmkörperbildung, allergische Reaktionen (\geq Grad 2) und thrombotische Ereignisse (exklusive Thrombophlebitis an der Injektionsstelle).

Die Ergebnisse der Untersuchung auf Hemmkörperbildung werden in Kapitel 2.6.6.1 dargestellt.

In keiner der Studien sind allergische Reaktionen oder thrombotische Ereignisse aufgetreten, die als SUE gewertet wurden.

Berichtete UE, die möglicherweise auf allergische Reaktionen zurückgehen, wurden in allen Studien berichtet. In der Studie B-LONG sind dies Schwindel (zwei Ereignisse) und orale Parästhesie. Die Ereignisse wurden vom Untersucher als mild und in Bezug stehend zu Eftrenonacog alfa eingeschätzt. In der Studie Kids B-LONG erlitten 4 Patienten Hautausschlag (zwei Ereignisse), makulopapulösen Hautausschlag (ein Ereignis), Kontaktdermatitis (zwei Ereignisse) und Ausschlag sowie Asthma (zwei Ereignisse). Die Ereignisse wurden vom Untersucher als mild oder moderat und nicht in Bezug stehend zu Eftrenonacog alfa eingeschätzt. In der Studie B-YOND wurden 11 UE bei 8 Patienten identifiziert, die möglicherweise auf eine allergische Reaktion hindeuten. Die 8 Patienten erlitten Urtikaria (2 Patienten), Pruritus und makulopapulösen Hautausschlag (1 Patient), Hautausschlag (3 Patienten) sowie allergischen Pruritus (1 Patient.) Alle Ereignisse wurden vom Untersucher als mild oder moderat und nicht in Bezug stehend zu Eftrenonacog alfa eingeschätzt.

In der Studie Kids B-LONG ist ein schwerer Fall einer Okklusion des zentralen Katheters aufgetreten. Dieser Fall wurde vom Untersucher als moderat schwer und nicht in Bezug stehend zu Eftrenonacog alfa eingeschätzt. Das Ereignis stand nicht in Zusammenhang mit einem vaskulären Ereignis.

In den Studienberichten wurden Ergebnisse zu zusätzlichen Ereignissen dargestellt, die von besonderem Interesse sein könnten. Es wurden in keiner Studie UE berichtet, die auf eine Transmission infektiöser Agenzien hindeuten. Obwohl Blutungsepisoden generell nicht als UE berichtet wurden, erlitten jeweils ein Patient in den Studien B-LONG und Kids B-LONG sowie 9 Patienten in der Studie B-YOND Blutungen, die die Kriterien eines SUE erfüllten.

Weitere sicherheitsrelevante Aspekte

Die Ergebnisse zum Auftreten von nicht neutralisierenden Antikörpern in der Studie B-LONG sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Auftreten von nicht neutralisierenden Antikörpern in der Studie B-LONG

Studie B-LONG	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (N=63)	Studienarm 2: Individualisierte Intervallpro- phylaxe (N=29)	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung (N=27)	Studienarm 4: Perioperatives Management (N=4)
N valider Test	63	28	27	4
Baseline, n	3	0	0	0
Während der Studie, n (%)	0	1 (3,8)	0	0

Von einem Teilnehmer in Studienarm 2 lag kein valides Testergebnis zu Baseline vor. 3 Teilnehmer im Studienarm der wöchentlichen dosis-optimierten Prophylaxe wiesen nicht neutralisierende Antikörper vor Beginn der Therapie mit Eftrenonacog alfa auf. In den anderen Studienarmen zeigte keiner der Teilnehmer Antikörper gegen Eftrenonacog alfa. Im Verlauf der Studie wurden nur noch Patienten mit negativem Testergebnis zu Baseline untersucht. Davon entwickelte eine Person nach Studienwoche 39 Antikörper gegen Eftrenonacog alfa.

Die Ergebnisse zum Auftreten von nicht neutralisierenden Antikörpern in der Studie Kids B-LONG sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Auftreten von nicht neutralisierenden Antikörpern in der Studie Kids B-LONG

Studie Kids B-LONG	< 6 Jahre N=15	6 bis < 12 Jahre N=15
N valider Test	15	15
Baseline, n	0	1
Während der Studie, n (%)	0	0

Von allen Teilnehmern mit mindestens einer verabreichten Dosis Eftrenonacog alfa lag ein valides Testergebnis auf nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa zu Baseline vor. Davon wies ein Teilnehmer in der Altersgruppe der 6- bis unter 12-Jährigen vor Beginn der Therapie Antikörper gegen Eftrenonacog alfa auf. Im Verlauf der Studie wurde kein Teilnehmer positiv auf nicht neutralisierende Antikörper getestet.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Extensionsstudie B-YOND war von 61 der 116 Teilnehmer ein valides Testergebnis auf nicht neutralisierende Hemmkörper verfügbar. Insgesamt wurde bei zwei Teilnehmern ein positives Testergebnis auf nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa berichtet. Davon zeigten sich bei einem Teilnehmer mehrere positive Befunde zu unterschiedlichen Messpunkten. Bei dem anderen Teilnehmer war hingegen nur ein Test zu Monat 6 positiv und die Folgetests im Verlauf der Studie negativ.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Eftrenonacog alfa

Eftrenonacog alfa ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in allen Altersgruppen zugelassen und unterliegt dem „additional monitoring“ seitens der EMA [13]. Die vom pU vorgelegten Studien umfassen männliche Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Hämophilie B, die bereits mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten vortherapiert wurden. Entgegen den Ausführungen des pU umfasst die Studienpopulation nicht nur Patienten mit schwerer Hämophilie, sondern auch teils Patienten mit mittelschwerer Hämophilie bis 2 % FIX-Restaktivität. [16]. Therapienaive Patienten, Frauen, ältere Patienten oder Personen mit einer FIX-Restaktivität von mehr als 2 % wurden nicht untersucht. Diese Patientengruppen sind aber ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst. Aussagen zu diesen Patientengruppen sind, basierend auf den vorgelegten Daten, nicht möglich.

3.2 Design und Methodik der Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND

Studie B-LONG

Die Studie B-LONG ist eine offene, multizentrische, unkontrollierte Studie mit vier Studienarmen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B.

Die Patienten wurden nicht randomisiert. Die Zuteilung in die unterschiedlichen Studienarme erfolgte nach Ermessen des Studienarztes und in Rücksprache mit dem Patienten. Einschränkend war das Behandlungsregime vor Studienbeginn. Patienten, die vor Studieneintritt prophylaktisch mit einem FIX-Präparat behandelt wurden, mussten in der Studie ebenfalls einem Prophylaxeregime zugeordnet werden. Patienten unter Bedarfsbehandlung konnten allen Studienarmen zugeordnet werden. Sofern beurteilbar, lagen keine gravierenden Unterschiede in den dargestellten Baseline-Charakteristika und in der Begleitmedikation zwischen den Patienten in den unterschiedlichen Studienarmen vor. Trotzdem sind Unterschiede hinsichtlich nicht gemessener oder nicht dargestellter prognostisch relevanter Patientenmerkmale zwischen den Gruppen aufgrund fehlender Randomisierung möglich und wahrscheinlich. Vergleiche zwischen den Gruppen weisen daher ein hohes Verzerrungspotential auf.

Die Dauer der Behandlung und Beobachtung erscheint zur Einschätzung der hämostatischen Wirkung angemessen. Allerdings können Langzeitfolgen, wie hämophile Arthropathien, nicht eingeschätzt werden.

Die Dosierung von Eftrenonacog alfa in den Prophylaxeregimen (Studienarm 1 und 2) erfolgte gemäß Fachinformation [14]. Die Bedarfsbehandlung sollte laut Fachinformation anhand des Körpergewichts und der Recovery-Rate berechnet werden sowie die individuelle klinische Wirksamkeit berücksichtigen. Sofern einschätzbar, ist die Bedarfsbehandlung fachinformationskonform in der Studie B-LONG umgesetzt worden.

Der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Insgesamt brachen nur wenige Patienten die Studienmedikation ab, der überwiegende Teil der Patienten beendete die Studie regulär.

Die statistischen Methoden sind nachvollziehbar. Die Fallzahlplanung orientierte sich an klinischen Aspekten. Mit der geplanten und letztendlich erreichten Anzahl Studienteilnehmer ist ein ausreichender Stichprobenumfang zur Durchführung von statistischen Tests mit üblichen Annahmen zu Fehlern 1. und 2. Art möglich. Allerdings erfolgten diese Tests zwischen Behandlungsregimen, Prophylaxe- vs. Bedarfsbehandlung, und nicht im Vergleich zu einem möglichen FIX-Präparat. Durch den fehlenden Vergleichsarm ist keine vergleichende Einschätzung hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit möglich.

Aufgrund des Designs der Studie ist auf Studienebene grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Da ausschließlich vortherapierte Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wäre ein Vergleich methodisch möglichst valider Daten patientenrelevanter Endpunkte zwischen Vortherapie und Studienmedikation (Vorher-Nachher-Vergleich) zur Einordnung des Stellenwerts von Eftrenonacog alfa wünschenswert gewesen.

Studie Kids B-LONG

Kids B-LONG ist eine unkontrollierte, einarmige, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B. Dabei wurden zwei Altersgruppen unterschieden: Kinder unter 6 Jahren und Kinder/Jugendliche zwischen 6 und unter 12 Jahren. Alle Teilnehmer wurden prophylaktisch gemäß Fachinformation therapiert [14].

Der Patientenfluss der Studie ist nachvollziehbar. Der Einfluss durch Abbruch der Studie scheint gering zu sein. Ein Patient wurde aufgrund einer Mutation, die mit einem über die Kindheit hinweg ansteigenden FIX-Level assoziiert ist, ausgeschlossen. Ein Ausschluss wurde nicht vorab im Studienprotokoll definiert. Zwei Studienteilnehmer waren für die Nachbeobachtung nicht mehr verfügbar (Lost to Follow-up). Der überwiegende Teil der Patienten schloss die Studie regulär ab.

Die betrachteten Altersgruppen wiesen unterschiedliche Morbiditäten auf. Während die unter 6-Jährigen verstärkt unter Anomalien der Haut litten, waren in der Altersgruppe der 6- bis unter 12-Jährigen Anomalien des Kopfes, der Sinnesorgane, des Muskel-Skelett-Systems sowie der Extremitäten/Gelenke bei mindestens zwei Teilnehmern zu verzeichnen. Inwiefern dies bereits Folgen der Hämophilieerkrankung darstellten, geht aus den Darstellungen des pU nicht hervor.

Aufgrund des Designs der Studie ist grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Die Einschätzung des Nutzens von Eftrenonacog alfa gegenüber einer bestehenden Therapie ist wegen des fehlenden Vergleichs nicht möglich. Da ausschließlich vortherapierte Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wäre ein Vergleich methodisch möglichst valider Daten patientenrelevanter Endpunkte zwischen Vortherapie und Studienmedikation (Vorher-Nachher-Vergleich) zur Einordnung des Stellenwerts von Eftrenonacog alfa wünschenswert gewesen.

Studie B-YOND

Die Studie B-YOND ist eine offene, unkontrollierte, multizentrische Langzeitextensionsstudie, in der die Gabe von Eftrenonacog alfa bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B in unterschiedlichen Therapieregimen untersucht wird. Die Teilnehmer stammen aus den Studien B-LONG und Kids B-LONG. Die Therapie erfolgte gemäß Fachinformation [14] und der Patientenfluss ist bis zum Datenschnitt nachvollziehbar. Der überwiegende Teil der Studienpopulation ist weiterhin in der Studie aktiv. Wenige Patienten haben die Studie abgeschlossen oder die Studienmedikation abgebrochen.

Wie bei den Vorgängerstudien ist auch hier grundsätzlich aufgrund des Designs der Studie von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Auch in dieser Studie ist die vergleichende Einschätzung aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms nicht möglich. Wann finale Ergebnisse der Studie B-YOND zu erwarten sind, ist nicht bekannt.

3.3 Wirksamkeit

Annualisierte Blutungsrate

In der Studie B-LONG war die annualisierte Blutungsrate (ABR) neben dem Auftreten von Hemmkörpern als primärer Endpunkt definiert. Die ABR betrug bei den über 12-Jährigen im Median 2,95 bzw. 1,38 im wöchentlich dosis-optimierten bzw. individualisierten Intervallprophylaxe-Arm. Unter Bedarfsbehandlung traten hingegen im Median 17,69 Blutungen pro Jahr auf. In der Studie Kids B-LONG wurden alle Patienten prophylaktisch therapiert. Die ABR lagen im Median zwischen 1,09 und 2,13 Blutungsereignissen. Die Ergebnisse der Studien B-LONG und Kids B-LONG sind konsistent mit den Ergebnissen der Studie B-YOND.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Behandlung der Hämophilie B durch die prophylaktische Gabe von Eftrenonacog alfa mit einer geringeren Blutungsrate verbunden ist als unter Bedarfsbehandlung. Dies spiegelt sich auch in den statistisch signifikant niedrigeren Rate Ratios für die beiden Prophylaxeregime im Vergleich zur Bedarfsbehandlung in der Studie B-LONG wider. Jedoch unterliegt dieser Vergleich einem hohen Verzerrungspotential, da die Patienten nicht randomisiert zugeteilt wurden und therapeutisch prognostische Faktoren möglicherweise nicht gleich verteilt sind.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs zu alternativen Therapien, kann ein potentieller zusätzlicher Nutzen von Eftrenonacog alfa auf die ABR nicht eingeschätzt werden. Zudem liegen bei diesem Endpunkt diverse methodische Schwächen bzw. Fragen vor. So wurde bei Auftreten von mehreren Blutungen an unterschiedlichen Lokalisationen von nur einem Blutungsereignis ausgegangen. Die Plausibilität dieser Annahme konnte in den Unterlagen nicht überzeugend dargelegt werden. Zudem gingen laut Definition nur behandlungsbedürftige Blutungen ein. Jedoch war keine Definition für Behandlungsbedürftigkeit vom pU formuliert worden. Es bleibt offen, ob während der Studienphase nicht behandlungsbedürftige Blutungen aufgetreten sind, die möglicherweise für Patienten relevant waren.

Ein Vorher-Nachher-Vergleich methodisch valider Daten lag nicht vor. Die Darstellung der Operationalisierung zur Erhebung der Blutungsereignisse vor Studienbeginn war unzureichend, sodass die Validität dieser Information nicht einschätzbar war. Aus diesem Grund wurde auf die Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Daten verzichtet.

Zeit zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungen

Dieser Endpunkt wurde in der Studie B-LONG, aber nicht in den Studien Kids B-LONG oder B-YOND berichtet. Im Median lagen pro Patient 59,5 bzw. 76,1 Tage zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungsereignissen in den Studienarmen der wöchentlichen dosis-optimierten bzw. der individualisierten Intervallprophylaxe. In der Bedarfsbehandlung war dieses Zeitintervall deutlich kürzer mit 19,7 Tagen im Median pro Patient. Wie oben angeführt, ist ein Vergleich zwischen den Behandlungsregimen verzerrt, da die Patienten den Studienarmen nicht randomisiert zugeteilt wurden. Vergleichende Ergebnisse zu einem anderen FIX-Präparat aus dieser oder einer

ähnlichen Population legte der pU nicht vor. Somit sind die Ergebnisse hinsichtlich eines Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht einschätzbar.

Ansprechen – Einschätzung durch den Patienten

Die Mehrheit der Patienten in allen drei Studien zeigte ein gutes bzw. exzellentes Ansprechen auf die erste Injektion von Eftrenonacog alfa bei einer behandlungsbedürftigen Blutung. Ein geringer Teil der Patienten berichtete kein Ansprechen. Aus den Darstellungen geht jedoch nicht hervor, ob diese Patienten bei einer Folgeinjektion ein verbessertes Ansprechen zeigten. Es war auffällig, dass in der Studie B-YOND 41,7 % der Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die entsprechend der individualisierten Prophylaxe therapiert wurden, kein Ansprechen auf die erste Injektion von Eftrenonacog alfa zeigten. Es kann nicht beurteilt werden, ob es sich um einen Zufallsbefund handelt, Eftrenonacog alfa in diesem Therapiearm evtl. zu niedrig dosiert wurde oder möglicherweise Komplikationen das fehlende Ansprechen erklären könnten. Zudem wurden in der Studie Kids B-LONG mehr als 10 % der Blutungen nicht bewertet. Dies könnte die Ergebnisse verzerren, wenn jene Blutungen mit schlechterem Ansprechen oder keinem Ansprechen häufiger nicht bewertet wurden als Blutungen mit gutem oder exzellentem Ansprechen auf Eftrenonacog alfa.

Im Verlauf der Studie B-LONG wurde die Definition der Kategorien zum Ansprechen geändert (siehe Amendement 4 vom 7. Februar 2011). Es ist anzunehmen, dass die Bewertung zum Ansprechen unterschiedlich, je nach Definition der Kategorien zum Ansprechen, ausfiel. Vor dem Amendement erfolgte die Beurteilung vergleichend zu dem FIX Präparat mit dem besten Ansprechen. Dies ist nicht nur individuell, sondern beinhaltet keine patientenrelevanten Kriterien nach denen die Beurteilung vorgenommen werden sollte. Nach dem Amendement 4 wurden Kriterien wie Schmerz und Blutstillung in die Beurteilung zum Ansprechen einbezogen. Die Beurteilung des Ansprechens wurde eindeutig operationalisiert, bezog patientenrelevante Kriterien ein und erfolgte nicht mehr vergleichend zu einem anderen vorher verwendeten FIX-Präparat. Jedoch bleibt unklar, wie viele Blutungen nach der ursprünglichen Definition zum Ansprechen und wie viele Blutungen nach geänderter Definition beurteilt wurden. Es ist ebenfalls unklar, ob sich die Beurteilungen unterscheiden. Eine Sensitivitätsanalyse hierzu könnte Aufschluss geben. Der pU legt jedoch keine Informationen zur Vergleichbarkeit der Definitionen zum Ansprechen vor.

Insgesamt scheint das Ansprechen auf Eftrenonacog alfa, sofern beurteilbar, bei einer behandlungsbedürftigen Blutungsepisode zufriedenstellend zu sein. Wie bei den anderen Endpunkten ist auch hier eine vergleichende Einschätzung nicht möglich, da keine validen Daten zu Vorher-Nachher-Vergleichen oder zu einer adäquaten Vergleichsgruppe geplant bzw. vorgelegt wurden.

EQ-5D-Y

In der Studie Kids B-LONG wurde in der Population der 7- bis unter 12-Jährigen der allgemeine Gesundheitszustand mittels der VAS des EQ-5D-Y erfasst. Der Gesundheitszustand zu Baseline war bereits nahezu ideal. Im Verlauf der Studie wurden keine nennenswerten Veränderungen gemessen. Somit bleibt unter der Therapie mit Eftrenonacog alfa über einen Zeitraum von 50 Wochen der Gesundheitszustand in der Population der 7- bis unter 12-Jährigen konstant. Inwiefern diese Ergebnisse auf Personen mit einem schlechteren Gesundheitszustand bei Beginn der Therapie mit Eftrenonacog alfa übertragbar sind, ist unklar. Vergleichende Ergebnisse zu einem anderen FIX-Präparat aus dieser oder einer ähnlichen Population legte der pU nicht vor. Somit sind die Ergebnisse hinsichtlich eines Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht einschätzbar.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Eine Einschätzung zum Zusatznutzen hinsichtlich Wirksamkeit ist aufgrund der fehlenden Vergleiche nicht möglich. Es kann lediglich geschlussfolgert werden, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand von Kindern/Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie gemessen mittels VAS des EQ-5D-Y unter der Therapie mit Eftenonacog alfa nicht zu verschlechtern scheint. Die hämophiliebedingte Morbidität kann anhand der vorliegenden Daten weder für Erwachsene noch für Kinder eingeschätzt.

3.4 Lebensqualität

Haem-A-QoL

Bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie B wurde in der Studie B-LONG die krankheits-spezifische Lebensqualität mittels Haem-A-QoL gemessen. Die Rücklaufquoten zu Baseline betragen in Studienarm 1 78,8 % und in Studienarm 2 86,6 %. Im Verlauf verschlechterte sich die Rücklaufquote deutlich, insbesondere in Studienarm 1. Dies hat eine eingeschränkte Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Folge, da von einem bedeutenden Teil der Population keine Informationen zur Verfügung stand und eine Selektion der Population wahrscheinlich erscheint.

Für den Haem-A-QoL liegen mehrere Responseschwellen vor, die als Responseintervall berücksichtigt wurden. Auf Responderanalysen wurde seitens des pU verzichtet. Es wurde lediglich der Median in den entsprechenden Studienarmen berichtet. Somit konnte nur beurteilt werden, ob mindestens die Hälfte der Studienpopulation eine mögliche klinisch relevante Veränderung bei Überschreiten der unteren Grenze des Responseintervalls zeigte oder eine klinisch relevante Veränderung bei Überschreiten der oberen Grenze des Responseintervalls aufwies.

Die Responseintervalle erscheinen heterogen und relativ breit. Die Breite der Intervalle ist auf die Transformation der ursprünglichen Scores auf die Skala von 0 bis 100 und vermutlich auf die unterschiedlichen statistischen Verfahren und Populationen zur Herleitung der Responseschwellen zurückzuführen.

Die unteren Bereiche der Responseintervalle, die sich aus unterschiedlich hergeleiteten Responseschwellen ergeben, wurden im Median teils für Veränderungen im Gesamtscore und in der Domäne „körperliche Gesundheit“ in beiden Prophylaxearmen überschritten. Diese Veränderungen werden somit für mindestens die Hälfte der untersuchten Patienten als möglicherweise klinisch relevant eingeschätzt. Darüber hinaus konnte in der Domäne „Sport und Freizeit“ für mindestens die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Veränderung zu Woche 26 in Studienarm 2 der individualisierten Intervallprophylaxe beobachtet werden. Zu Woche 52 war dies nicht mehr zu beobachten. In allen anderen Domänen zeigten sich im Median keine möglichen oder tatsächlich klinisch relevanten Unterschiede zwischen Baseline und Woche 26 bzw. 52. Für die Bedarfsbehandlung wurden keine entsprechenden Daten vorgelegt.

Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe können die möglichen bzw. tatsächlichen klinischen Veränderungen bzgl. eines Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht eingeschätzt werden.

Haemo-QoL

Aufgrund der begrenzten Studienpopulation ist eine Einschätzung der Lebensqualität gemessen mittels Haemo-QoL nicht möglich. Der pU hat die mittels Haemo-QoL erhobenen Daten nicht detailliert im Studienbericht dargestellt.

CHO-KLAT

Bei Kindern im Alter ab 5 Jahren wurde die Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen Instruments CHO-KLAT erhoben. Aus Sicht der Kinder zeigten sich kaum Veränderungen in der Lebensqualität. Laut Einschätzung der Erziehungsberechtigten verschlechterte sich die Lebensqualität im Laufe der Studie sogar leicht. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Veränderung ist aufgrund der fehlenden Responseschwelle nicht möglich.

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Mindestens die Hälfte der erwachsenen Patienten weist eine mögliche klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter der prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa, gemessen mittels Haem-A-QoL, auf. Hinsichtlich der Domäne „Sport und Freizeit“ verbesserte sich die Lebensqualität zunächst für die Mehrheit der untersuchten Personen, was jedoch im Verlauf der Studie nicht bestätigt werden konnte. Bei Kindern mit Hämophilie B zeigte sich bei der Messung der Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Instrument CHO-KLAT keine Veränderung bzw. sogar eine leichte Verschlechterung unter der Therapie mit Eftrenonacog alfa.

Basierend auf den vorgelegten Daten könnte für erwachsene Patienten eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität unter der Prophylaxebehandlung mit Eftrenonacog alfa abgeleitet werden. Jedoch ist die Aussagekraft durch den relativ hohen Anteil Patienten ohne Angaben zur Lebensqualität eingeschränkt. Kinder zeigten keine Veränderung bzw. kann die klinische Relevanz der Veränderungen aufgrund der fehlenden Responseschwellen nicht beurteilt werden. Eine vergleichende Einschätzung zu anderen FIX-Präparaten bzgl. Lebensqualität bzw. der Veränderung der Lebensqualität ist wegen der fehlenden Vergleichsgruppen in beiden Studien nicht möglich.

3.5 Sicherheit

Primärer Endpunkt – Auftreten von Hemmkörpern

Keiner der Teilnehmer der zur Bewertung herangezogenen Studien entwickelte Hemmkörper. Der pU formulierte vorab, dass die Entwicklung von Hemmkörpern bei einer von 50 Personen, die über einen Zeitraum von einem Jahr der Studienmedikation exponiert sind, als vertretbares Risiko gelte. Insgesamt wiesen in der Studie B-LONG 59 Patienten und in der Studie Kids B-LONG 24 Patienten mindestens 50 ED gegenüber Eftrenonacog alfa auf. Demzufolge zeigen die Ergebnisse der Studien, dass von einem vertretbaren Risiko zum Auftreten von Hemmkörpern bei Eftrenonacog alfa ausgegangen werden kann. Allerdings beziehen sich die Schlussfolgerungen auf vorbehandelte Patienten, die ein geringeres Risiko gegenüber dem Auftreten von Hemmkörpern haben als therapienaive Patienten. Nicht vorbehandelte Patienten wurden bisher nicht untersucht. Eine entsprechende Studie ist geplant (PUPs B-LONG, 998HB303) und befindet sich derzeit in der Rekrutierungsphase.

Unerwünschte Ereignisse

Die vom pU berichteten Daten zu UE, SUE und UE, die zu einem Studienabbruch führten, wurden für alle verschiedenen Studienarme bzw. eingeschlossenen Populationen der jeweiligen Studien berichtet. Vom pU wurden ausschließlich Daten zu „treatment-emergent“ UE und „treatment-emergent“ SUE vorgelegt, die UE erst ab der ersten Injektion von Eftrenonacog alfa (Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND), BeneFIX® (Studie B-LONG) oder FIX der Vorstudie (Kids

B-LONG) berücksichtigen. Somit ist nicht nachzuvollziehen, wie viele UE zwischen der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und der ersten Injektion auftraten.

In den Vorgängerstudien erlitten Patienten in Studienarm 4 (perioperative Prophylaxe, Studie B-LONG) und Kinder < 6 Jahre (Studie Kids B-LONG) am häufigsten SUE. In der Extensionsstudie steigt (Studie B-LONG) bzw. sinkt (Studie Kids B-LONG) der Prozentsatz an SUE im Vergleich zur jeweiligen Vorgängerstudie. Es ist allerdings zu beachten, dass in der Extensionsstudie nur Ereignisse dargestellt wurden, wenn sie nicht bereits vorher in der Vorgängerstudie auftraten oder sich in ihrer Schwere verschlimmert hatten. Jeweils ein Studienabbruch aufgrund eines UE wurde in den Studienarmen 1 und 3 der Studie B-LONG berichtet. Ausschlaggebend für den Abbruch war in beiden Fällen (endoprothesenbedingte Infektion; Motorradunfall), dass die Patienten in einem Land, in dem die Studienmedikation nicht verfügbar war, hospitalisiert wurden.

Es traten keine thrombotischen Ereignisse (per Definition mit Ausnahme einer Thrombophlebitis an der Injektionsstelle) oder allergische Reaktionen (Grad ≥ 2) auf, die als SUE gewertet wurden. Ebenso trat in keiner Studie ein Todesfall auf. Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten in allen Studien am häufigsten auf.

Es wurden nur zwei Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre eingeschlossen, sodass keine validen Daten zur Sicherheit für diese Patientenpopulation vorliegen. Die beiden Patienten erlitten ein (Arthralgie) bzw. zwei (Angina pectoris) SUE.

Nicht neutralisierende Antikörper

Nicht neutralisierende Antikörper können zu teils schweren Immunantworten führen. Die Bildung solcher Antikörper gibt daher Aufschluss über das immunogene Potential der Studienmedikation. Bereits zu Baseline traten bei 3 von insgesamt 121 Patienten der Studie B-LONG und bei einem von 30 Patienten der Studie Kids B-LONG nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa auf. Diese müssten sich im Verlauf der PK-Messungen entwickelt haben, da Patienten vor Eintritt der Studie keine Exposition gegenüber Eftrenonacog alfa aufwiesen. Unter Therapie mit Eftrenonacog alfa entwickelte ein weiterer Patient in der Studie B-LONG nicht neutralisierende Antikörper. Dieser Patient zeigte im Studienverlauf UE wie Geschmacksveränderungen, allergische Reaktion auf einen Insektenstich, Nasopharyngitis und Arthralgie. Zwei weitere Patienten wiesen positive Testergebnisse in der Extensionsstudie B-LONG auf. Zusammenfassend scheint die Studienmedikation immunogenes Potential zu besitzen. Allerdings kann nicht beurteilt werden, ob das immunogene Potential hinsichtlich nicht neutralisierender Antikörper vergleichbar mit anderen rekombinanten Wirkstoffen ist, da keine vergleichenden Analysen mit einem anderen FIX-Präparat vorlegt wurden.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Auf Basis der vorgelegten Daten scheint Eftrenonacog alfa über ein akzeptables Sicherheitsprofil zu verfügen. Allerdings ist wiederum zu beachten, dass aufgrund fehlender Vergleichsdaten keine Aussage zum Zusatznutzen möglich ist. Lediglich für vorbehandelte Patienten < 65 Jahre kann auf Basis der vorgelegten Ergebnisse von einem vertretbaren Risiko zum Auftreten von Hemmkörpern ausgegangen werden.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Hämophilie durchgeführt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Bei Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Betreuungsperson ist eine entsprechende Schulung erforderlich.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Eftrenonacog alfa ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in allen Altersgruppen. Die Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa basiert auf den Zulassungsbegründenden Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND. Es handelt sich bei der Studie B-LONG um eine unkontrollierte, offene, multizentrische Studie mit 4 Studienarmen, in der die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei vorbehandelten Patienten ≥ 12 Jahre mit Hämophilie B untersucht wurde. Die Studie Kids B-LONG ist eine offene, unkontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3, in der die Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei vorbehandelten Kindern bis unter 12 Jahren mit Hämophilie B untersucht wurde. Bei der Studie B-YOND handelt es sich um eine offene, unkontrollierte, multizentrische Extensionsstudie zur Einschätzung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Prävention und Behandlung von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B.

Da es sich bei den Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	
Morbidität	
Annualisierte Blutungsrate, Median (Min; Max)	<u>Studie B-LONG</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studienarm 1 (dosis-optimierte Prophylaxe): 2,95 (0,0; 12,8) • Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe): 1,38 (0,0; 8,9) • Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung): 17,69 (2,2; 41,6) <u>Studie Kids B-LONG</u> <ul style="list-style-type: none"> • < 6 Jahre: 1,09 (0,0; 5,6) • 6 bis < 12 Jahre: 2,13 (0,0; 10,0) <u>Studie B-YOND</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten aus der Studie B-LONG: <ul style="list-style-type: none"> ○ dosis-optimierte Prophylaxe: 2,28 (0,0; 25,4) ○ individualisierte Intervallprophylaxe: 2,25 (0,0; 30,1) ○ personalisierte Prophylaxe: 2,42 (0,0; 15,7) ○ Bedarfsbehandlung: 11,27 (0,0; 39,2) • Patienten aus der Studie Kids B-LONG: <ul style="list-style-type: none"> ○ < 6 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dosis-optimierte Prophylaxe: 0,00 (0,0; 17,4) ○ 6 bis < 12 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dosis-optimierte Prophylaxe: 2,65 (0,0; 13,3) ▪ individualisierte Intervallprophylaxe: 2,37 (0,9; 18,3) ▪ personalisierte Prophylaxe: 3,13 (3,1; 3,1)
Zeit zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungen (in Tagen pro Patient), Median (Min; Max)	<u>Studie B-LONG</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studienarm 1 (dosis-optimierte Prophylaxe): 59,52 (4,4; 250,7) • Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe): 76,13 (37,2; 161,4) • Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung): 19,67 (9,0; 217,0)

Endpunkt					
Ansprechen – Einschätzung durch den Patienten	Ansprechen auf die erste Injektion Eftrenonacog alfa, n (%)				
		Exzellent	Gut	Moderat	Kein
	Studie B-LONG				
	Studienarm 1: dosis- optimierte Prophylaxe	55 (35,3)	68 (43,6)	29 (18,6)	4 (2,6)
	Studienarm 2: individualisierte Intervallprophylaxe	20 (31,7)	27 (42,9)	14 (22,2)	2 (3,2)
	Studienarm 3: Bedarfsbehandlung	147 (37,3)	196 (49,7)	47 (11,9)	4 (1,0)
	Studie Kids B-LONG				
	< 6 Jahre	10 (52,6)	7 (36,8)	1 (5,3)	1 (5,3)
	6 bis < 12 Jahre	14 (41,2)	16 (47,1)	4 (11)	0
	Studie B-YOND (Patienten aus der Studie B-LONG)				
	dosis-optimierte Prophylaxe	99 (34,4)	104 (36,1)	66 (22,9)	19 (6,6)
	individualisierte Intervallprophylaxe	82 (39,0)	93 (44,3)	31 (14,8)	4 (1,9)
	personalisierte Prophylaxe	21 (19,6)	58 (54,2)	25 (23,4)	3 (2,8)
	Bedarfsbehandlung	128 (33,9)	236 (62,4)	12 (3,2)	2 (0,5)
	Studie B-YOND (Kinder aus der Studie Kids B-LONG < 6 Jahre)				
	dosis-optimierte Prophylaxe	7 (63,6)	4 (36,4)	0	0
	Studie B-YOND (Kinder aus der Studie Kids B-LONG 6 bis < 12 Jahre)				
	dosis-optimierte Prophylaxe	22 (68,8)	4 (12,5)	4 (12,5)	2 (6,3)
	individualisierte Intervallprophylaxe	1 (8,3)	5 (41,7)	1 (8,3)	5 (41,7)
personalisierte Prophylaxe	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	
EQ-5D-Y, Median (Min; Max) (Skala 0–100, hohe Werte $\hat{=}$ gutem Gesundheitszustand)	<u>Studie Kids B-LONG</u> Veränderung zu Baseline in Woche 24: 0,0 (-25; 52) Veränderung zu Baseline in Woche 50: -0,5 (-18; 52)				
Lebensqualität					
Haem-A-QoL, Median (Min; Max) (Skala 0–100, hohe Werte $\hat{=}$ schlechter Lebensqualität)	<u>Studie B-LONG</u> Veränderung zu Baseline in Woche 26: <ul style="list-style-type: none"> • Studienarm 1 (dosis-optimierte Prophylaxe): -6,82 (-15,9; 6,1) • Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe): -5,60 (-24,4; 9,6) Veränderung zu Baseline in Woche 52: <ul style="list-style-type: none"> • Studienarm 1 (dosis-optimierte Prophylaxe): -5,83 (-22,8; 5,7) • Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe): -3,31 (-11,6; 4,9) 				

Endpunkt	
Haemo-QoI	Keine Darstellung der Ergebnisse
CHO-KLAT, Median (Min; Max) (Skala 0–100, hohe Werte \triangleq guter Lebensqualität)	<u>Studie Kids B-LONG</u> Veränderung zu Baseline in Woche 24: <ul style="list-style-type: none"> • Selbsteinschätzung durch Patienten: 1,0 (-13; 16) • Einschätzung durch Proxy: -4,2 (-14; 4) Veränderung zu Baseline in Woche 50: <ul style="list-style-type: none"> • Selbsteinschätzung durch Patienten: -1,3 (-7; 17) • Einschätzung durch Proxy: -2,5 (-15; 9)
Sicherheit	
Todesfälle	Keine Ereignisse aufgetreten
Hemmkörperbildung	Keine Ereignisse aufgetreten
Studienabbrüche aufgrund von UE	Je ein UE in Studienarm 1 (dosis-optimierte Prophylaxe) und Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung) der Studie B-LONG; in weiteren Studienarmen und anderen Studien keine
Schwere UE, n (%)	<u>Studie B-LONG</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studienarm 1 (dosis-optimierte Prophylaxe): 1 (1,6) • Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe): 4 (13,8) • Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung): 1 (3,7) • Studienarm 4 (perioperatives Management): n. b. <u>Studie Kids B-LONG</u> <ul style="list-style-type: none"> • < 6 Jahre: 2 (13,3) • 6 bis < 12 Jahre: 0 <u>Studie B-YOND</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten aus der Studie B-LONG: 13 (14,0) • Patienten aus der Studie Kids B-LONG: 0
SUE, n (%)	<u>Studie B-LONG</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studienarm 1 (dosis-optimierte Prophylaxe): 5 (7,9) • Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe): 4 (13,8) • Studienarm 3 (Bedarfsbehandlung): 4 (14,8) • Studienarm 4 (perioperatives Management): 3 (25,0) <u>Studie Kids B-LONG</u> <ul style="list-style-type: none"> • < 6 Jahre: 3 (20,0) • 6 bis < 12 Jahre: 1 (6,7) <u>Studie B-YOND</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten aus der Studie B-LONG: 21 (22,6) • Patienten aus der Studie Kids B-LONG: 2 (8,7)
UE von besonderem Interesse	Es traten keine thrombotischen Ereignisse oder allergischen Reaktionen auf, die als SUE gewertet wurden.
Auftreten nicht-neutralisierender Antikörper	<u>Baseline</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studienarm 1 (dosis-optimierte Prophylaxe) der Studie B-LONG: n=3 • Patienten 6 bis < 12 Jahre der Studie Kids B-LONG: n=1 <u>Während der Studie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe) der Studie B-LONG: n=1

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum

Referenzen

1. **Biogen Idec.** 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 (Study No. 998HB102): clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
2. **Biogen Idec.** 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 (Study No. 998HB102): protocol and amendments [unveröffentlicht]. 2012.
3. **Biogen Idec.** 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 (Study No. 998HB102): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2012.
4. **Biogen Idec.** 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 (Study No. 9HB02PED): clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
5. **Biogen Idec.** 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 (Study No. 9HB02PED): protocol and amendments [unveröffentlicht]. 2013.
6. **Biogen Idec.** 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 (Study No. 9HB02PED): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
7. **Biogen Idec.** An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of recombinant human coagulation factor IX fusion protein (rFIXFc) in the prevention and treatment of bleeding episodes in previously treated subjects with hemophilia B (Study No. 9HB01EXT): clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
8. **Biogen Idec.** An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of recombinant human coagulation factor IX fusion protein (rFIXFc) in the prevention and treatment of bleeding episodes in previously treated subjects with hemophilia B (Study No. 9HB01EXT): interim statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
9. **Biogen Idec.** An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of recombinant human coagulation factor IX fusion protein (rFIXFc) in the prevention and treatment of bleeding episodes in previously treated subjects with hemophilia B (Study No. 9HB01EXT): protocol and amendments [unveröffentlicht]. 2013.
10. **Bolton-Maggs PH, Pasi KJ.** Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361(9371):1801-1809.
11. **Bullinger M, Globe D, Wasserman J, Young NL, von Mackensen S.** Challenges of patient-reported outcome assessment in hemophilia care-a state of the art review. *Value Health* 2009;12(5):808-820.

12. **Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al.** Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. *Haemophilia* 2002;8 Suppl 2:47-54.
13. **European Medicines Agency (EMA).** Alprolix: European public assessment report EMEA/H/C/004142/0000 [online]. London (GBR): EMA; 25.02.2016. [Zugriff: 07.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf.
14. **European Medicines Agency (EMA).** Alprolix: European public assessment report; product information (deutsch) EMEA/H/C/004142 [online]. London (GBR): EMA; 25.05.2016. [Zugriff: 20.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004142/WC500207015.pdf.
15. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products, EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev. 1, Corr. 1 [online]. London (GBR): EMA; 21.05.2015. [Zugriff: 06.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf.
16. **Konkle BA, Josephson NC, Nakaya Fletcher S.** Hemophilia B [online]. In: GeneReviews. 05.06.2014. Seattle (USA): University of Washington; 2000. [Zugriff: 25.07.2016]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/>.
17. **Powell J, Shapiro A, Ragni M, Negrier C, Windyga J, Ozelo M, et al.** Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br J Haematol* 2015;168(1):113-123.
18. **Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, et al.** Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol* 2015;168(1):124-134.
19. **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. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-2323.
20. **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.
21. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Eftrenonacog alfa (Alprolix) [unveröffentlicht]. 2016.
22. **Von Mackensen S, Bullinger M.** Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia* 2004;10 Suppl 1:17-25.
23. **Von Mackensen S, Gringeri A.** Quality of life in hemophilia. In: Preedy VR, Watson RR (Eds). *Handbook of disease burdens and quality of life measures*. New York: Springer; 2010. S. 1895-1920.
24. **Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G, Devlin N, et al.** Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res* 2010;19(6):875-886.

25. **World Federation of Hemophilia (WFH) Treatment Guidelines Working Group.** Guidelines for the management of hemophilia, 2nd edition [online]. Montreal (CAN): WFH; 2012. [Zugriff: 25.07.2016]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.
26. **Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, et al.** Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015;21(5):578-584.
27. **Young NL, Bradley CS, Blanchette V, Wakefield CD, Barnard D, Wu JK, et al.** Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes--Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia* 2004;10 Suppl 1:34-43.
28. **Young NL, Bradley CS, Wakefield CD, Barnard D, Blanchette VS, McCusker PJ.** How well does the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) measure the quality of life of boys with haemophilia? *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(3):305-311.

Anhang

Ausführliche Ergebnisdarstellung zum Haem-A-QoL:

Tabelle 34: Ergebnisse zur Lebensqualität und Subskalen gemäß Haem-A-QoL in der Studie B-LONG

Studie B-LONG	N	Haem-A-QoL Median (Min; Max)	Veränderung zu Baseline Median (Min; Max)
Vorbehandlung: Prophylaxe			
Studienarm 1			
<u>Total Score</u>			
Baseline	26	27,58 (10,9; 63,1)	-
Woche 26	17	23,30 (3,0; 64,4)	-6,82 (-15,9; 6,1) ¹⁾
Woche 52	15	24,36 (4,5; 63,7)	-5,60 (-24,4; 9,6) ¹⁾
<u>Körperliche Gesundheit</u>			
Baseline	25	40,00 (10,0; 90,0)	-
Woche 26	17	20,00 (0,0; 75,0)	-10,00 (-40,0; 20,0) ¹⁾
Woche 52	15	20,00 (5,0; 60,0)	-10,00 (-45,0; 20,0) ¹⁾
<u>Gefühle/Wohlbefinden</u>			
Baseline	25	18,75 (0,0; 68,8)	-
Woche 26	17	12,50 (0,0; 62,5)	0,00 (-25,0; 50,0) ¹⁾
Woche 52	15	6,25 (0,0; 75,0)	0,00 (-37,5; 75,0) ¹⁾
<u>Selbstbild des Patienten</u>			
Baseline	26	32,50 (0,0; 85,0)	-
Woche 26	17	25,00 (0,0; 85,0)	-5,00 (-25,0; 15,0) ¹⁾
Woche 52	15	25,00 (0,0; 85,0)	-10,00 (-45,0; 20,0) ¹⁾
<u>Sport und Freizeit</u>			
Baseline	23	60,00 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	15	43,75 (0,0; 95,0)	-5,00 (-70,0; 15,0) ¹⁾
Woche 52	11	50,00 (15,0; 95,0)	-1,25 (-55,0; 20,0) ¹⁾
<u>Arbeit und Schule</u>			
Baseline	23	12,50 (0,0; 68,8)	-
Woche 26	12	9,38 (0,0; 83,3)	0,00 (-18,8; 52,1) ¹⁾
Woche 52	12	18,75 (0,0; 62,5)	3,13 (-31,3; 25,0) ¹⁾
<u>Umgang mit der Hämophilie</u>			
Baseline	26	25,00 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	17	16,67 (0,0; 100,0)	0,00 (-50,0; 100,0) ¹⁾
Woche 52	16	25,00 (0,0; 50,0)	-8,33 (-66,7; 25,0) ¹⁾
<u>Einfluss der Behandlung</u>			
Baseline	26	26,56 (0,0; 59,4)	-
Woche 26	17	15,63 (0,0; 56,3)	-9,38 (-18,8; 18,8) ¹⁾
Woche 52	16	26,79 (0,0; 43,8)	-2,68 (-30,8; 15,6) ¹⁾
<u>Gedanken über die Zukunft</u>			
Baseline	26	32,50 (0,0; 85,0)	-
Woche 26	17	25,00 (0,0; 80,0)	-5,00 (-25,0; 10,0) ¹⁾
Woche 52	16	30,00 (0,0; 80,0)	-5,00 (-40,0; 20,0) ¹⁾

Studie B-LONG	N	Haem-A-QoL Median (Min; Max)	Veränderung zu Baseline Median (Min; Max)
Vorbehandlung: Prophylaxe			
<u>Familienplanung</u>			
Baseline	20	6,25 (0,0; 68,8)	-
Woche 26	9	8,33 (0,0; 62,5)	0,00 (-29,2; 12,5) ¹⁾
Woche 52	9	25,00 (0,0; 43,8)	0,00 (-25,9; 25,0) ¹⁾
<u>Partnerschaft und Sexualität</u>			
Baseline	26	0,00 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	17	0,00 (0,0; 66,7)	0,00 (-50,0; 16,7) ¹⁾
Woche 52	16	0,00 (0,0; 58,3)	0,00 (-50,0; 33,3) ¹⁾
Studienarm 2			
<u>Total Score</u>			
Baseline	13	25,57 (7,7; 67,9)	-
Woche 26	10	16,19 (3,8; 64,3)	-5,83 (-22,8; 5,7) ¹⁾
Woche 52	10	16,58 (4,4; 63,0)	-3,31 (-11,6; 4,9) ¹⁾
<u>Körperliche Gesundheit</u>			
Baseline	14	37,50 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	10	20,00 (0,0; 87,5)	-11,25 (-45,0; 20,0) ¹⁾
Woche 52	11	25,00 (0,0; 85,0)	0,00 (-25,0; 20,0) ¹⁾
<u>Gefühle/Wohlbefinden</u>			
Baseline	14	12,50 (0,0; 75,0)	-
Woche 26	10	3,13 (0,0; 75,0)	0,00 (-43,8; 6,3) ¹⁾
Woche 52	11	6,25 (0,0; 50,0)	0,00 (-25,0; 18,8) ¹⁾
<u>Selbstbild des Patienten</u>			
Baseline	14	37,50 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	10	20,00 (5,0; 80,0)	-17,50 (-20,0; 10,0) ¹⁾
Woche 52	11	40,00 (0,0; 70,0)	0,00 (-30,0; 5,0) ¹⁾
<u>Sport und Freizeit</u>			
Baseline	12	47,50 (12,5; 80,0)	-
Woche 26	7	20,00 (0,0; 60,0)	-27,50 (-40,0; 25,0) ¹⁾
Woche 52	9	40,00 (5,0; 95,0)	0,00 (-40,0; 27,5) ¹⁾
<u>Arbeit und Schule</u>			
Baseline	13	12,50 (0,0; 50,0)	-
Woche 26	10	3,13 (0,0; 31,3)	0,00 (-31,3; 12,5) ¹⁾
Woche 52	10	0,00 (0,0; 31,3)	-3,13 (-31,3; 25,0) ¹⁾
<u>Umgang mit der Hämophilie</u>			
Baseline	14	12,50 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	10	0,00 (0,0; 58,3)	0,00 (-100,0; 25,0) ¹⁾
Woche 52	11	16,67 (0,0; 41,7)	0,00 (-66,7; 33,3) ¹⁾
<u>Einfluss der Behandlung</u>			
Baseline	14	25,00 (12,5; 43,8)	-
Woche 26	10	20,31 (6,3; 50,0)	-4,69 (-18,8; 6,3) ¹⁾
Woche 52	11	21,88 (6,3; 43,8)	-6,25 (-9,4; 12,5) ¹⁾

Studie B-LONG	N	Haem-A-QoL Median (Min; Max)	Veränderung zu Baseline Median (Min; Max)
Vorbehandlung: Prophylaxe			
<u>Gedanken über die Zukunft</u>			
Baseline	13	40,00 (5,0; 75,0)	-
Woche 26	9	25,00 (0,0; 85,0)	0,00 (-20,0; 10,0) ¹⁾
Woche 52	10	37,50 (0,0; 95,0)	-5,00 (-15,0; 20,0) ¹⁾
<u>Familienplanung</u>			
Baseline	11	0,00 (0,0; 93,8)	-
Woche 26	6	0,00 (0,0; 68,8)	-6,25 (-25,0; 0,0) ¹⁾
Woche 52	5	6,25 (0,0; 87,5)	0,00 (-12,5; 33,3) ¹⁾
<u>Partnerschaft und Sexualität</u>			
Baseline	12	0,00 (0,0; 50,0)	-
Woche 26	9	0,00 (0,0; 75,0)	0,00 (-16,7; 66,7) ¹⁾
Woche 52	9	0,00 (0,0; 58,3)	0,00 (-41,7; 50,0) ¹⁾
Gesamt			
<u>Total Score</u>			
Baseline	39	26,09 (7,7; 67,9)	-
Woche 26	27	21,51 (3,0; 64,4)	-6,82 (-22,8; 6,1) ¹⁾
Woche 52	25	21,20 (4,4; 63,7)	-4,35 (-24,4; 9,6) ¹⁾
<u>Körperliche Gesundheit</u>			
Baseline	39	40,00 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	27	20,00 (0,0; 87,5)	-10,00 (-45,0; 20,0) ¹⁾
Woche 52	26	22,50 (0,0; 85,0)	-10,00 (-45,0; 20,0) ¹⁾
<u>Gefühle/Wohlbefinden</u>			
Baseline	39	12,50 (0,0; 75,0)	-
Woche 26	27	6,25 (0,0; 75,0)	0,00 (-43,8; 50,0) ¹⁾
Woche 52	26	6,25 (0,0; 75,0)	0,00 (-37,5; 75,0) ¹⁾
<u>Selbstbild des Patienten</u>			
Baseline	40	35,00 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	27	20,00 (0,0; 85,0)	-5,00 (-25,0; 15,0) ¹⁾
Woche 52	26	25,00 (0,0; 85,0)	-7,50 (-45,0; 20,0) ¹⁾
<u>Sport und Freizeit</u>			
Baseline	35	56,25 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	22	40,00 (0,0; 95,0)	-7,50 (-70,0; 25,0) ¹⁾
Woche 52	20	45,00 (5,0; 95,0)	-0,62 (-55,0; 27,5) ¹⁾
<u>Arbeit und Schule</u>			
Baseline	36	12,50 (0,0; 68,8)	-
Woche 26	22	6,25 (0,0; 83,3)	0,00 (-31,3; 52,1) ¹⁾
Woche 52	22	12,50 (0,0; 62,5)	0,00 (-31,3; 25,0) ¹⁾
<u>Umgang mit der Hämophilie</u>			
Baseline	40	25,00 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	27	16,67 (0,0; 100,0)	0,00 (-100,0; 100,0) ¹⁾
Woche 52	27	25,00 (0,0; 50,0)	0,00 (-66,7; 33,3) ¹⁾

Studie B-LONG	N	Haem-A-QoL Median (Min; Max)	Veränderung zu Baseline Median (Min; Max)
Vorbehandlung: Prophylaxe			
<u>Einfluss der Behandlung</u>			
Baseline	40	25,00 (0,0; 59,4)	-
Woche 26	27	18,75 (0,0; 56,3)	-6,25 (-18,8; 18,8) ¹⁾
Woche 52	27	25,00 (0,0; 43,8)	-6,25 (-30,8; 15,6) ¹⁾
<u>Gedanken über die Zukunft</u>			
Baseline	39	35,00 (0,0; 85,0)	-
Woche 26	26	25,00 (0,0; 85,0)	-5,00 (-25,0; 10,0) ¹⁾
Woche 52	26	32,50 (0,0; 95,0)	-5,00 (-40,0; 20,0) ¹⁾
<u>Familienplanung</u>			
Baseline	31	6,25 (0,0; 93,8)	-
Woche 26	15	0,00 (0,0; 68,8)	0,00 (-29,2; 12,5) ¹⁾
Woche 52	14	15,63 (0,0; 87,5)	0,00 (-25,0; 33,3) ¹⁾
<u>Partnerschaft und Sexualität</u>			
Baseline	38	0,00 (0,0; 100,0)	-
Woche 26	26	0,00 (0,0; 75,0)	0,00 (-50,0; 66,7) ¹⁾
Woche 52	25	0,00 (0,0; 58,3)	0,00 (-50,0; 50) ¹⁾

¹⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten: nicht berichtet

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum