

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)

BioMarin International Limited

Modul 4 A

Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik	42
4.2.1 Fragestellung	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	45
4.2.3 Informationsbeschaffung	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	68
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	86
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	90

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	93
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	93
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	93
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	93
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	94
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	94
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	94
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	97
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	97
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	98
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	99
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	99
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	100
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	100
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	101
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	101
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	103
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	105
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	105
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	108
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	108
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	132
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	135
4.3.2.3.3.1	Rate behandelter Blutungen pro Jahr – weitere Untersuchungen..	136
4.3.2.3.3.2	Rate aller Blutungen pro Jahr – weitere Untersuchungen	166
4.3.2.3.3.3	Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.4	Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.3.3.5	EQ-5D-5L VAS – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.3.6	„Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ – weitere Untersuchungen	193
4.3.2.3.3.7	Änderung der hFVIII-Aktivität – weitere Untersuchungen	198
4.3.2.3.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Haemo-QoL-A- Fragebogen – weitere Untersuchungen	225
4.3.2.3.3.9	Verträglichkeit und Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	277
4.3.2.3.3.10	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	310

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	310
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	312
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	312
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	317
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	335
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	336
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	336
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	336
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	337
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	338
4.6	Referenzliste.....	345
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		358
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		360
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		361
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		362
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		363
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		390
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		401

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Studie 270-301 zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von BMN 270 zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Datenschnitt 15.11.2021)	24
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	89
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	92
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	92
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	94
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	95
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	95
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	96

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	96
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	98
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	99
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.	109
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-34: Dauer der Nachbeobachtung nach Infusion von BMN 270 in der Studie 270-301 (Studie 270-301 TLG, Datenschnitt 15.11.2021)	127
Tabelle 4-35: Dauer der Nachbeobachtung nach Infusion von BMN 270 in der Studie 270-201 (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022)	128
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	132
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	135
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Rate behandelter Blutungen pro Jahr (ABR)“	136
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Rate behandelter Blutungen pro Jahr (ABR)“ - weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-40: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	141
Tabelle 4-41: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern – Behandelte Gelenkblutungen (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	144

Tabelle 4-42: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern – Behandelte Blutungen im Zielgelenk (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	147
Tabelle 4-43: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern – Behandelte Spontanblutungen (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021).....	149
Tabelle 4-44: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern – Behandelte Blutungen bedingt durch Trauma (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	152
Tabelle 4-45: Schweregrad der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern und Dauer der FVIII-Ersatztherapie (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	154
Tabelle 4-46: Jährliche Rate der Blutungen (ABR), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	155
Tabelle 4-47: Statistische Analyse des Endpunkts „Jährliche Rate der Blutungen (ABR), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern“ (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	157
Tabelle 4-48: Jährliche Rate der Blutungen in Zielgelenk(e), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	159
Tabelle 4-49: Jährliche Rate (ABR) der Gelenkblutungen (ausgenommen Zielgelenke), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	160
Tabelle 4-50: Jährliche Rate der Spontanblutungen (ABR), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	162
Tabelle 4-51: Jährliche Rate der traumatischen Blutungen (ABR), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	163
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Jährliche Blutungsrate“	166
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Rate aller Blutungen pro Jahr“ - weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-54: Jährliche Rate aller Blutungen, einschließlich behandelter und unbehandelter Blutungen (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	167
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen“ – weitere Untersuchungen	170
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen“ - weitere Untersuchungen	170
Tabelle 4-57: Anteil der Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen unter FVIII-Vortherapie verglichen mit BMN 270 bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 301-270; Datenschnitt 15.11.2021)	171

Tabelle 4-58: Anteil der Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen vor und nach Erreichen einer Faktor-VIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl unter Verwendung des chromogenen Assays (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	172
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien“.....	174
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien“ – weitere Untersuchungen	175
Tabelle 4-61: Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien (IE/kg KG/Jahr) nach Infusion von BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Vortherapie (Studie 270-201; Datenschnitt 15.11.2021)	178
Tabelle 4-62: Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien (Zahl der Infusionen/ Jahr) nach Infusion von BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Vortherapie (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	180
Tabelle 4-63: Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien (IE/kg KG/Jahr) nach Infusion von BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Vortherapie (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	183
Tabelle 4-64: Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien (Zahl der Infusionen/Jahr) nach Infusion von BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Vortherapie (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	185
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts EQ-D5-5L VAS.....	188
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „EQ-D5-5L VAS“ - weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-67: Gesundheitszustand der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS (Spanne: 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	190
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI+CIQ:HS“	193
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „WPAI+CIQ:HS“ - weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-70: „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	195
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Änderung der hFVIII-Aktivität“	198
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Änderung der hFVIII-Aktivität“ - weitere Untersuchungen.....	200
Tabelle 4-73: Änderung der hFVIII-Aktivität (IE/dl) gemessen mittels chromogenen Assay (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) nach einmaliger Infusion von BMN 270 bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	203
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Faktor-VIII-Aktivität (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) unter Verwendung des chromogenen	

Assays bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	207
Tabelle 4-75: Änderung der hFVIII-Aktivität (IE/dl) gemessen mittels einstufigem FVIII-Gerinnungstest (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) nach einmaliger Infusion von BMN 270 bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	208
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Faktor-VIII-Aktivität (IE/dl) (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) unter Verwendung des einstufigen FVIII-Gerinnungstests bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	212
Tabelle 4-77: Änderung der hFVIII-Aktivität (IE/dl) gemessen mittels chromogenen Assay nach einmaliger Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	213
Tabelle 4-78: Änderung der hFVIII-Aktivität gemessen mittels chromogenen Assay jeweils zum Jahresende nach einmaliger Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	215
Tabelle 4-79: Änderung der hFVIII-Aktivität gemessen mittels einstufigem Gerinnungstest in vierwöchigen Intervallen nach einmaliger Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	218
Tabelle 4-80: Änderung der hFVIII-Aktivität gemessen mittels einstufigem Gerinnungstest jeweils zum Jahresende nach einmaliger Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	219
Tabelle 4-81: Anteil derjenigen Patienten, die auf eine einmalige Infusion von BMN 270 angesprochen haben (hFVIII ≥ 5 , ≥ 15 oder ≥ 40 IE/dl gemessen mittels chromogenem Assay) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	222
Tabelle 4-82: Anteil derjenigen Patienten, die auf eine einmalige Infusion von BMN 270 angesprochen haben (hFVIII ≥ 5 , ≥ 15 bzw. ≥ 40 IE/dl im Median über Woche 23-26 gemessen mittels einstufigen Gerinnungstest) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	223
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualitätsfragebogen Haemo-QoL-A-Fragebogen“	225
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Lebensqualitätsfragebogen Haemo-QoL-A-Fragebogen“ - weitere Untersuchungen	226
Tabelle 4-85: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Gesamtscore (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	227
Tabelle 4-86: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Körperliche Funktionsfähigkeit (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)....	230
Tabelle 4-87: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Rollenfunktionsfähigkeit (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	234

Tabelle 4-88: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Sorgen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	238
Tabelle 4-89: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Konsequenzen von Blutungen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	241
Tabelle 4-90: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Emotionale Auswirkungen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	245
Tabelle 4-91: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Sorgen hinsichtlich der Behandlung (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	248
Tabelle 4-92: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	252
Tabelle 4-93: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Gesamtscore (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201, Datenschnitt 29.03.2022, 6E13-Population).....	255
Tabelle 4-94: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Körperliche Funktionsfähigkeit (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	258
Tabelle 4-95: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Rollenfunktionsfähigkeit (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	261
Tabelle 4-96: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Sorgen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	264
Tabelle 4-97: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Konsequenzen von Blutungen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201, Datenschnitt 29.03.2022, 6E13-Population).....	267
Tabelle 4-98: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Emotionale Auswirkungen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	270
Tabelle 4-99: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Sorgen hinsichtlich der Behandlung (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	272
Tabelle 4-100: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit und Verträglichkeit“	277
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Verträglichkeit und Sicherheit“ - weitere Untersuchungen.....	282

Tabelle 4-102: Überblick der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	283
Tabelle 4-103: Überblick der Rate der unerwünschten Ereignisse (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) pro Personenjahr (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	285
Tabelle 4-104: Inzidenz der UEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	286
Tabelle 4-105: Inzidenz der behandlungsbedingten UEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	289
Tabelle 4-106: Inzidenz der UEs mit einem Schweregrad ≥ 3 nach nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	290
Tabelle 4-107: Inzidenz der SUEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	291
Tabelle 4-108: Inzidenz der UEs von besonderem Interesse (EOSI) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	292
Tabelle 4-109: Rate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (EOSI, n, %) pro Personenjahr (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	295
Tabelle 4-110: Überblick der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	296
Tabelle 4-111: Rate unerwünschter Ereignisse pro Personenjahr während oder nach der Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	298
Tabelle 4-112: Inzidenz der UEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	299
Tabelle 4-113: Inzidenz der behandlungsbedingten UEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	304
Tabelle 4-114: Inzidenz der UEs mit einem Schweregrad ≥ 3 nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	305

Tabelle 4-115: Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) (n, %) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	306
Tabelle 4-116: Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (EOSI) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	307
Tabelle 4-117: Rate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (EOSI) pro Personenjahr während oder nach der Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	308
Tabelle 4-118: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	311
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der Studie 270-301 zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von BMN 270 zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Datenschnitt 15.11.2021)	318
Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	335
Tabelle 121: Voraussichtliche jährliche Rate behandelter Blutungen nach Modellierung der behandelten Blutungen vs. FVIII-Aktivität (Median) nach Infusion von BMN 270-301	340
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 270-301.....	364
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 270-201.....	377
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	388
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	391
Tabelle 4-126: „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie – Prozentuale versäumte Arbeitszeit (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021).....	401
Tabelle 4-127: „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie – Prozentuale Beeinträchtigung bei der Arbeit (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	403
Tabelle 4-128: „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie – Prozentuale Gesamtbeeinträchtigung bei der Arbeit (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	405

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	90
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Abbildung 4: Veränderung im Vergleich zu Baseline des EQ-5D-5L VAS Scores (Spanne: 0 – 100 Punkte) nach Infusion von BMN 270 der mITT- Population im Studienverlauf (Datenschnitt 15.11.2021)	192
Abbildung 5: Boxplot der FVIII-Aktivität in IE/dl gemessen mittels chromogenem Assay nach Infusion von BMN 270 (Studie 270-301, mITT-Population, Datenschnitt 15.11.2021).....	206
Abbildung 6: Boxplot der FVIII-Aktivität gemessen mittels einstufigem Gerinnungstest nach Infusion von BMN 270 (Studie 270-301, mITT-Population, Datenschnitt 15.11.2021).....	211
Abbildung 7: Boxplot der FVIII-Aktivität gemessen mittels chromogenem Assay nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	217
Abbildung 8: Boxplot der FVIII-Aktivität (angegeben als Median in Zeitfenstern von vier bis sechs Wochen) gemessen mittels einstufigem Gerinnungstests nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	221
Abbildung 9: Haemo-QoL-A „Gesamtscore“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021).....	230
Abbildung 10: Haemo-QoL-A „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)	234
Abbildung 11: Haemo-QoL-A „Rollenfunktionsfähigkeit“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021).....	237
Abbildung 12: Haemo-QoL-A „Sorgen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021).....	241
Abbildung 13: Haemo-QoL-A „Konsequenzen von Blutungen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)	244
Abbildung 14: Haemo-QoL-A „emotionale Auswirkungen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021).....	248

Abbildung 15: Haemo-QoL-A „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)	251
Abbildung 16: Haemo-QoL-A „Gesamtscore“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	257
Abbildung 17: Haemo-QoL-A „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	260
Abbildung 18: Haemo-QoL-A „Rollenfunktionsfähigkeit“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	263
Abbildung 19: Haemo-QoL-A „Sorgen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)	266
Abbildung 20: Haemo-QoL-A „Konsequenzen von Blutungen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64], 6E13-Population)	269
Abbildung 21: Haemo-QoL-A „emotionale Auswirkungen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	272
Abbildung 22: Haemo-QoL-A „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022).....	275
Abbildung 23: Geschätzte Zahl behandelter Blutungen vor und nach Erreichen bestimmter FVIII-Zielwerte (IE/dl) nach Infusion von BMN 270 (CSR 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)	341
Abbildung 24: Zusammenhang zwischen der Zahl der beobachteten und vorhergesagten behandlungsbedürftigen Blutungen bezogen auf jeweils vier Wochen und der FVIII-Aktivität nach Infusion von BMN 270 (4E13- und 6E13-Kohorte)	342
Abbildung 25: Patientenfluss der Studie BMN 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021).....	376
Abbildung 26: Patientenfluss der Studie BMN 270-201 (Datenschnitt 29.03.2022).....	387

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Δ	Änderung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5
AAV5-hFVIII-SQ	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5-humaner Faktor VIII-SQ (BMN 270)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ABR	Annualisierte Blutungsrate (annualised rate of bleeding)
ARD	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BÄK	Bundesärztekammer
BLOQ	Unter der Bestimmungsgrenze (below limit of quantification)
BMI	Body-Mass-Index
BMN	Biomarin
BU	Bethesda-Einheiten (Bethesda unit[s])
bzw.	Beziehungsweise
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CID	Klinisch relevanter Unterschied (clinical important difference)
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
d. h.	Das heißt
DAP	Datenzugriffsplan (data access plan)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Datenüberwachungsausschuss (data monitoring committee)
eCFR	Elektronischer Prüfbogen (electronic case report form)

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (enzyme-linked immunosorbent assay)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EOSI	Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest)
EQ-5D-5L	EuroQoL, 5 Dimensionen, 5 Level
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network
FAS	Vollständiger Datensatz (full analysis set)
FDA	Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration)
FIX	Faktor IX
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (good clinical practice)
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HAL	Haemophilia Activities List
hFVIII	Humaner Gerinnungsfaktor VIII
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform – World Health Organization
IE	Internationale Einheit(en)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	Intention-to-treat
kA	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter

Abkürzung	Bedeutung
LSM	Kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean)
LOCF	Last observation carried forward
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mITT	Modified intention-to-treat
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MMRM	Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NIS	Nicht interventionelle Studien
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OR	Odds-Ratio
p	Wahrscheinlichkeit (probability)
PP	Protokollkonforme Patienten (per protocol)
PRIME	PRIority MEdicines
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TREND	Reporting of intervention evaluation studies using nonrandomized designs
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation
ULN	Oberes Limit des Normalbereichs (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vg	Vektorgenom(e)
vs.	<i>Versus</i>
vWF	Von Willebrand-Faktor
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
WPAI+CIQ:HS	Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Entsprechend § 12 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) wird die folgende Fragestellung in dem vorliegenden Nutzendossier untersucht [1]: Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Valoctocogen Roxaparvec (ROCTAVIAN®) zur Behandlung der schweren Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit?

Valoctocogen Roxaparvec ist indiziert zur Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor VIII (FVIII)-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5) [2, 3]. Bei Valoctocogen Roxaparvec handelt es sich um eine Gentherapie. Valoctocogen Roxaparvec ist ein AAV5-assoziiertes Vektor, welcher die endogene Synthese des humanen Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) langfristig induziert. Valoctocogen Roxaparvec wird einmalig intravenös (i.v.) verabreicht und es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung von Valoctocogen Roxaparvec über die Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren (der Studie BMN 270-201) hinaus anhält.

Die Hämophilie A ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Gerinnungsstörung, die mit einem Mangel an FVIII einhergeht und überwiegend Männer betrifft. Der Schweregrad der Hämophilie wird international einschließlich von Deutschland anhand der FVIII-Restaktivität im Blut bewertet, da die Restaktivität entscheidend für das Blutungsrisiko ist [4-6]. Entsprechend der „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ der Bundesärztekammer (BÄK) wird die Hämophilie in drei Schweregrade mit unterschiedlichem Blutungsrisiko unterteilt:

Schwer: Faktor-VIII-Restaktivität von <1 %, ausgeprägte Anzahl an Blutungen; Neigung zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken; bei wiederholten Blutungen in dasselbe Gelenk langfristig Zerstörung des Gelenks (hämophile Arthropathie);

Mittelschwer/moderat: Restaktivität von ≥ 1 bis ≤ 5 % definiert; Blutungsbereitschaft weniger ausgeprägt; bei Restaktivitäten >3 % Gelenkblutungen nur selten;

Mild: Faktor-VIII-Restaktivität von >5 ; Blutungsneigung oft nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen [6].

Das klinische Entwicklungsprogramm von Valoctocogen Roxaparvec wurde mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der amerikanischen Zulassungsbehörde eng abgestimmt [7].

Valoctocogen Roxaparvec ist in Europa als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen („Orphan Drug“) [2]. Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Fünften Buchs

Sozialgesetzbuch (SGB V) durch die Zulassung als belegt [1, 8]. Gemäß § 12 Nr. 1 und Nr. 2 Kapitel 5 der VerfO müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, vorausgesetzt, der Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten übersteigt nicht 50 Millionen Euro [1, 8]. Nach § 12 Nr. 1 Kapitel 5 der VerfO ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht [1].

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen und Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [1].

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf alle Patienten, die der in Europa zugelassenen Indikation entsprechen.

Datenquellen

Da es sich bei Valoctocogen Roxaparvec um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden handelt, entfällt die Verpflichtung, systematische Literaturrecherchen durchzuführen [9].

Zur Beantwortung der Fragestellung werden zwei nicht kontrollierte Studien bei mit FVIII-vorbehandelten erwachsenen Männern mit schwerer Hämophilie A herangezogen. Die Studien BMN 270-201 und 270-301 bilden aus klinischer Sicht die Grundlage der Zulassung von Valoctocogen Roxaparvec (nachfolgend als BMN 270 bezeichnet). Die Zulassung durch die EU-Kommission erfolgte am 24.08.2022. Aufgrund des Studiendesigns sind die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ aufgeführt.

Bei der Studie BMN 270-201 handelt es sich um eine noch andauernde, offene, nicht kontrollierte Phase 1/2 Dosisescalationsstudie (6E12, 2E13, 6E13 und nachträglich 4E13 Vektorgenome pro kg Körpergewicht [vg/kg KG] BMN 270) und die erste Studie, in der BMN 270 beim Menschen eingesetzt wurde [10]. Die Studie BMN 270-301 ist eine ebenfalls noch andauernde, nicht kontrollierte, einarmige, offene Phase 3 Studie, in der BMN 270 in einer Dosis von 6E13 vg/kg KG eingesetzt wird [11]. Das Studiendesign 270-301 wurde vor der Rekrutierung mit der EMA und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) abgestimmt. Darüber hinaus empfiehlt die FDA, dass vor der Anwendung einer experimentellen Gentherapiebehandlung über einen Zeitraum von sechs Monaten Ausgangsdaten von Patienten erhoben werden. Während der wissenschaftlichen Beratung in den Jahren 2017 und 2018 im Rahmen des PRIME-Programms („PRiority Medicines“) der EMA erkannte der „Ausschuss für Humanarzneimittel“ (CHMP) an, dass das Design der Studie 270-301 angemessen war.

Die 6E13-Kohorte der Studie 270-201 unterscheidet sich von der Studie 270-301 dadurch, dass bei diesen Patienten Corticosteroide auch prophylaktisch und nicht nur therapeutisch wie in der Studie 270-301 eingesetzt wurden. Außerdem unterscheiden sich die Kriterien zwischen den Studien etwas, ab wann Corticosteroide therapeutisch eingesetzt werden dürfen.

An beiden Studien nehmen mit FVIII-vorbehandelte Männer mit schwerer Hämophilie A teil, bei denen keine FVIII-Inhibitoren in der Historie vorliegen, keine Anti-AAV5-Antikörper nachweisbar sind und eine FVIII-Restaktivität von höchstens einer internationalen Einheit pro Deziliter (IE/dl) vorliegt. Dabei entspricht 1 IE des Gerinnungsfaktors laut der Querschnitts-Leitlinie „der Messgröße „100%“ und ist definiert als diejenige Aktivität, die in 1 ml eines Plasmapools gesunder Spender enthalten ist“ [6]. Mit Ausnahme eines Patienten haben sich alle Patienten vor der Behandlung mit BMN 270 einer blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung mit FVIII-Ersatztherapien unterzogen. Die Patienten der Studie 270-301 teilen sich in zwei Kohorten auf, und zwar in Patienten, die direkt in die Studie aufgenommen wurden, und in Patienten, die zuvor an einer prospektiven nicht interventionellen Studie (NIS BMN 270-902) teilgenommen haben und anschließend in die Studie 270-301 übergehen (sogenannte „Rollover“-Patienten). Der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegende Datenschnitt zur Wirksamkeit von BMN 270 bezieht sich auf die intention-to-treat (ITT)-Population, welche sich nochmals unterteilt in die modifizierte ITT (mITT)-Population (Ausschluss von zwei Patienten, die mit dem humanen Immunodefizienz-Virus [HIV] infiziert waren), die Rollover-Population, welche zuvor an der NIS 270-902 teilgenommen hatte, und in die direkt eingeschlossenen Patienten der Studie 270-301, die nicht zuvor an der NIS 270-902 teilgenommen haben.

Bei den Patienten der Studie 270-201 und den direkt in die Studie 270-301 aufgenommenen Patienten liegen retrospektive Angaben zur Vorbehandlung mit FVIII-Ersatztherapien und zur Blutungsrate vor, die den Krankenakten oder Angaben der Patienten entstammen. Die retrospektiven Daten zur FVIII-Vortherapie und Blutungsrate wurden für einen intra-individuellen Vergleich mit BMN 270 herangezogen. Bei der Betrachtung der Rollover-Population der Studie BMN 270-301 werden die prospektiv im Rahmen der NIS 270-902 erhobenen Daten für den intra-individuellen Vergleich mit BMN 270 genutzt.

Laut der EMA-Leitlinie stellen randomisiert kontrollierte Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Gentherapien den Idealfall dar. Andere Designs wie z. B. Vorher-Nachher-Vergleiche, bei denen jeder Patient als seine eigene Kontrolle dient, sind bei guter Begründung allerdings ebenfalls möglich [12]. Bei den klinischen Studien 270-201 und 270-301, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, handelt es sich um einarmige Studien, so dass ein adjustierter indirekter Vergleich auf der Grundlage eines Brückenkomparators nicht möglich ist. Es wurde jedoch eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt, bei der Daten aus der Studie 270-301 der Rollover-Population (n=112) verwendet wurden, um die Blutungsergebnisse mit den Probanden der Studie 270-902 zu vergleichen, welche nicht in die Studie 270-301 aufgenommen wurden, keine Antikörper gegen AAV5 aufwiesen, eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 6 Monaten hatten, und keine fehlenden Daten für Variablen aufwiesen, die in den Propensity-Score einfließen (n=73). Zu den Ausgangsmerkmalen, die für den Propensity Score herangezogen wurden, gehörten das Alter, der Body-Mass-Index, das Vorhandensein von Problemgelenken, die Region, frühere Behandlungen, Inanspruchnahme von Behandlungen und ABR behandelte Blutungen. Die Variablen wurden auf der Grundlage einer statistischen Analyse (d. h. einer schrittweisen Regression) und der klinischen Relevanz ausgewählt. Die Kontrollkohorte wurde anhand der

standardisierten Mortalitätsrate neu gewichtet, um sie an die Ausgangsmerkmale der Interventionskohorte anzupassen. Insgesamt waren die Ergebnisse ähnlich wie in der Studie 270-301, wobei BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe mit einer Verringerung der mittleren ABR von -3,6 sowohl für behandelte Blutungen (0,8 vs. 4,4, $P < 0,001$) als auch für alle Blutungen, inklusive der nicht behandelten Blutungen, (1,4 vs. 5,0, $P < 0,001$) verbunden war. Ebenso war BMN 270 mit einem höheren Anteil von Patienten ohne behandelte Blutungsereignisse (79,5 % gegenüber 32,9 %, absoluter Unterschied 46,6 %, $P < 0,001$) und einem höheren Anteil von Patienten ohne jegliche Blutungsereignisse (52,7 % gegenüber 28,5 %, absolute Differenz 24,2 %, $p = 0,003$) im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe [13].

Darüber hinaus wurde in einem adjustierten indirekten Vergleich die Studie 270-301 (modifizierte Behandlungsabsicht ausschließlich HIV-positiver Probanden [mITT], $n = 132$) mit den aggregierten Ausgangsmerkmalen verglichen, die für die HAVEN 3-Gruppe D ($n = 63$, 1,5 mg/kg wöchentlich) berichtet wurden. Zu den Ausgangsmerkmalen, die für den Abgleich herangezogen wurden, gehörten das Alter, die Rasse, der Body-Mass-Index (BMI), die Blutungshäufigkeit und vorherige Behandlungen, was zu einer effektiven Stichprobengröße (ESS) von 76,2 führte. Nach dem Matching war die mittlere ABR für behandelte Blutungen, alle Blutungen und behandelte Gelenksblutungen für BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab niedriger. Insbesondere war die mittlere ABR für alle Blutungen (unabhängig davon, ob die Blutungen mit FVIII behandelt wurden) für BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab signifikant niedriger (1,82 vs. 3,30, Ratenverhältnis [RR] 0,55, 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,33-0,93). Nach dem Matching waren die Teilnehmer der 270-301-Studie im Vergleich zur HAVEN-3-Studie bei allen Blutungsarten mit höherer Wahrscheinlichkeit blutungsfrei. Insbesondere war der Anteil der Teilnehmer mit null behandelten Blutungsereignissen (80 % gegenüber 56 %, Odds Ratio [OR] 3,25, 95 % KI 1,53-6,90) und null behandelten gemeinsamen Blutungsereignissen (86 % gegenüber 68 %, OR 2,75, 95 % KI 1,20-6,31) bei BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab deutlich höher. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (bei der das Alter aus dem Matching entfernt wurde, was den ESS auf 111,5 erhöhte) die Analyse des Basisfalls und zeigen, dass BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab mit einer niedrigeren mittleren ABR und einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, dass die Teilnehmer bei allen Blutungssubtypen blutungsfrei sind (HAVEN 3 Gruppe D, $n = 63$) (Publikation durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden [COMP] ausstehend).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers auszufüllen [9]. Daher entfällt die Verpflichtung, Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren. Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [1].

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt entsprechend der Vorgaben der Verfo zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V [1, 8]. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- sowie Endpunktebene im Nutzendossier nicht erforderlich, da nur die Kapitel 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers auszufüllen sind [9]. Zur strukturierten Darstellung wurden das Studiendesign und die -methodik der beiden zulassungsrelevanten Studien beschrieben. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen, einzelne Verzerrungsaspekte können dennoch auch für nicht randomisierte Studien herangezogen werden [1]. Diesem Vorgehen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung entsprochen und einzelne Verzerrungsaspekte auf Studien- bzw. Endpunktebene bewertet. Auf eine Darstellung der studien- und endpunktbezogenen Verzerrungsaspekte in Anhang 4-F wurde für die vorliegenden Zwischenauswertungen verzichtet.

Die derzeit vorliegenden Auswertungen der Studien BMN 270-201 und 270-301 entsprechen gemäß AM-NutzenV der Evidenzstufe III retrospektiv vergleichende Studien [14]. Es liegen allerdings nur für einzelne Endpunkte retrospektive Daten vor Studieneinschluss vor.

Die Studien wurden entsprechend des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [1]. Von dieser Einschätzung wird für die vorliegenden Zwischenauswertungen der nicht kontrollierten Studien BMN 270-201 und BMN 270-301 nicht abgewichen. Gemäß IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) kann auch aus Studien niedrigerer Ergebnissicherheit z. B. einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten ein Nutzen einer Intervention abgeleitet werden, wenn ein „dramatischer“ Effekt nachgewiesen werden kann [15]. Dementsprechend können bei Vorliegen dramatischer Effekte auch aus den nicht randomisierten Studien 270-201 und 270-301 Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von BMN 270 abgeleitet werden. Aufgrund der Designlimitationen beider Studien werden diese als Anhaltspunkt eingeschätzt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von BMN 270 bei schwerer Hämophilie A herangezogen:

- Mortalität (der Endpunkt wird über die Analysen zur Sicherheit erfasst)
- Morbidität
 - Annualisierte Blutungsrate (ABR) aller (nur BMN 270-301) und aller behandelten Blutungen sowie bezogen auf behandelte Blutungen getrennt nach Spontanblutungen,

traumatisch bedingten Blutungen und Lokalisation nach Behandlung mit BMN 270 im Vergleich zur Vortherapie mit FVIII-Ersatztherapien

- Änderung des Gesundheitszustands im Studienverlauf, gemessen auf der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (nur Studie 270-301)
 - Krankheitsbedingte Beeinträchtigungen der Aktivitäten, gemessen mittels „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific“ (WPAI+CIQ:HS, nur Studie 270-301)
 - Annualisierter FVIII-Verbrauch (AFU) nach BMN 270 im Vergleich zur Vortherapie mit FVIII-Ersatztherapien, ausgedrückt als Infusionen pro Jahr
 - Änderung der FVIII-Aktivität im Studienverlauf bezogen auf einen theoretischen Ausgangswert von 1 IE/dl bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und Ansprech-raten (mindestens 5, 15 bzw. 40 IE/dl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf, gemessen mit dem validierten Haemo-QoL-A-Fragebogen
- Sicherheit und Verträglichkeit von BMN 270 einschließlich vordefinierter unerwünschter Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (EOSI)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von BMN 270

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Studie 270-301 zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von BMN 270 zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Mortalität				
In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall, der laut den Prüfarzten nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel BMN 270 in Zusammenhang stand.				Keine Aussage möglich
Morbidität				
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	4,83 (6,47)	5,43 (10,04)	5,42 (9,96)	Nicht-quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,75 (2,44)	0,75 (2,31)	0,85 (2,52)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-4,08 (6,57)	-4,68 (10,09)	-4,57 (10,07)	

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
95 % KI	-5,31, -2,85	-6,42, - 2,94	-6,29, -2,85	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Gelenkblutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	2,80 (4,26)	2,92 (4,89)	2,89 (4,86)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,48 (1,77)	0,47 (1,64)	0,50 (1,66)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-2,32 (4,30)	-2,46 (4,91)	-2,40 (4,91)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen im Zielgelenk / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	0,47 (1,55)	0,65 (2,60)	0,64 (2,58)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,07 (0,37)	0,06 (0,34)	0,05 (0,34)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-0,41 (1,46)	-0,59 (2,56)	-0,58 (2,54)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Spontanblutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	1,96 (3,45)	1,99 (3,60)	2,00 (3,57)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,40 (1,66)	0,37 (1,53)	0,42 (1,65)	
D ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-1,56 (3,24)	-1,63 (3,41)	-1,58 (3,43)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen bedingt durch Trauma / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	2,87 (5,20)	3,44 (9,02)	3,41 (8,96)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,35 (1,12)	0,39 (1,11)	0,43 (1,18)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-2,52 (5,24)	-3,06 (9,04)	-2,98 (9,00)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl unbehandelter und behandelter Blutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	5,36 (6,93)	6,00 (11,14)	5,97 (11,06)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	1,23 (2,54)	1,26 (2,43)	1,38 (2,73)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-4,13 (6,93)	-4,73 (11,10)	-4,59 (11,10)	

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen – [Anzahl Patienten n (%)]				
Baseline	36 (32,1)	43 (32,6)	43 (32,1)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe	83 (74,1)	95 (72,0)	95 (70,9)	
Jährlicher exogener FVIII-Verbrauch (AFU) – [IE/kg KG / Jahr]				
Baseline AFU – Mittelwert (SD)	3961,17 (1751,47)	4111,48 (1747,78)	4113,69 (1738,92)	Beträchtlich
Post-Prophylaxe AFU – Mittelwert (SD)	69,90 (209,22)	76,19 (205,09)	85,39 (229,80)	
Δ AFU vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-3891,27 (1761,17)	-4035,29 (1747,47)	-4028,31 (1735,80)	
95 % KI	-4221,0, - 3561,5	-4336,2, - 3734,4	-4324,9, - 3731,7	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Änderung der jährlichen FVIII-Infusionsrate (AFR) – [Anzahl Infusionen / Jahr]				
Baseline AFR – Mittelwert (SD)	135,87 (51,99)	138,13 (57,23)	137,55 (57,04)	Beträchtlich
Post-Prophylaxe AFR – Mittelwert (SD)	2,59 (8,53)	2,72 (8,26)	3,03 (8,95)	
Δ AFR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-133,28 (52,02)	-135,41 (57,32)	-134,52 (57,34)	
95 % KI	-143,0, - 123,5	-145,3, - 125,5	-144,3, - 124,7	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
EQ-5D-5L VAS – [Punkte]²				
Baseline – Mittelwert (SD)	80,83 (15,21)	80,11 (15,27)	79,81 (15,79)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	83,65 (14,95)	83,07 (15,16)	82,95 (15,28)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD)	3,24 (11,70)	3,17 (11,87)	3,35 (11,93)	
95 % KI	1,01, 5,47	1,08, 5,25	1,27, 5,43	
p-Wert	0,0048	0,0032	0,0018	
Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität (WPAI+CIQ:HS) – [%]³				
Baseline – Mittelwert (SD)	16,82 (21,07)	17,98 (21,37)	18,24 (21,75)	Nicht- quantifizierbar
Woche 104 – Mittelwert (SD)	12,12 (22,54)	13,58 (23,12)	13,52 (22,97)	

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-5,34 (22,70)	-4,79 (23,95)	-5,12 (24,10)	
95 % KI	-9,78, -0,90	-9,10, - 0,48	-9,42, -0,82	
p-Wert	0,0188	0,0296	0,0200	
Änderung der hFVIII-Aktivität mittels chromogenem Assay – [IE/dl]				
Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	13,01 (23,74)	12,64 (22,86)	12,54 (22,71)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	23,11 (33,90)	23,04 (32,94)	22,74 (32,79)	
Δ Woche 104 vs. Baseline (SD) ⁴	22,11 (33,90)	22,04 (32,94)	21,74 (32,79)	
95 % KI	15,76, 28,46	16,37, 27,71	16,14, 27,34	
p-Wert	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Änderung der hFVIII-Aktivität mittels einstufigem Gerinnungstest – [IE/dl]				
Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	11,39 (19,65)	11,04 (19,05)	10,94 (18,93)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	36,24 (48,72)	36,07 (47,25)	35,61 (47,04)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	35,24 (48,72)	35,07 (47,25)	34,61 (47,04)	
95 % KI	26,12, 44,37	26,94, 43,21	26,57, 42,65	
p-Wert	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Lebensqualität				
Haemo-QoL-A Gesamtscore – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	75,89 (72,79, 78,99)	75,86 (73,13, 78,60)	75,98 (73,28, 78,69)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,90 (79,80, 86,01)	82,89 (80,15, 85,63)	82,93 (80,22, 85,63)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	7,01 (5,24, 8,78)	7,02 (5,40, 8,65)	6,94 (5,34, 8,55)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Haemo-Qol-A Körperlichen Funktionsfähigkeit – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	71,20 (67,40, 75,01)	70,33 (66,89, 73,78)	70,26 (66,85, 73,67)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	76,47 (72,66, 80,29)	75,16 (71,71, 78,62)	74,87 (71,45, 78,28)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	5,27 (2,95, 7,58)	4,83 (2,64, 7,02)	4,61 (2,42, 6,79)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Rollenfunktionsfähigkeit – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	79,22 (76,12, 82,33)	78,29 (75,50, 81,08)	78,33 (75,58, 81,08)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	86,43 (83,32, 89,54)	85,80 (83,00, 88,59)	85,83 (83,07, 88,59)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	7,21 (5,20, 9,21)	7,50 (5,62, 9,39)	7,50 (5,64, 9,37)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Sorgen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	78,71 (74,61, 82,81)	78,54 (74,90, 82,18)	78,68 (75,09, 82,27)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	85,36 (81,25, 89,47)	85,72 (82,07, 89,36)	85,84 (82,24, 89,44)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	6,65 (3,66, 9,64)	7,18 (4,49, 9,86)	7,16 (4,51, 9,81)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Konsequenzen von Blutungen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	73,05 (69,24, 76,85)	73,58 (70,22, 76,95)	73,78 (70,46, 77,11)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,92 (79,11, 86,74)	83,76 (80,38, 87,13)	83,89 (80,55, 87,23)	

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	9,88 (7,35, 12,40)	10,17 (7,91, 12,44)	10,11 (7,87, 12,34)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A emotionale Auswirkungen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	78,59 (75,21, 81,98)	78,20 (75,11, 81,29)	78,28 (75,22, 81,33)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,02 (78,63, 85,41)	81,39 (78,29, 84,49)	81,43 (78,36, 84,49)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	3,43 (0,50, 6,36)	3,20 (0,55, 5,84)	3,15 (0,51, 5,78)	
p-Wert	0,0220	0,0181	0,0193	
Haemo-Qol-A Sorgen hinsichtlich der Behandlung – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	74,72 (69,84, 79,60)	76,39 (72,10, 80,67)	76,68 (72,44, 80,93)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	84,19 (79,31, 89,06)	85,15 (80,86, 89,45)	85,37 (81,12, 89,62)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	9,47 (6,31, 12,63)	8,77 (5,90, 11,64)	8,69 (5,85, 11,53)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	70,00 (65,38, 74,62)	67,88 (63,48, 72,27)	68,36 (64,00, 72,72)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	80,06 (75,42, 84,69)	77,45 (73,04, 81,87)	77,18 (72,80, 81,57)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	10,06 (6,07, 14,05)	9,57 (5,76, 13,38)	8,83 (5,00, 12,65)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Sicherheit & Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse (UEs) – [Anzahl der Patienten n (%)]				
Mindestens ein UE	112 (100,0)	132 (100,0)	134 (100,0)	Nicht- quantifizierbar

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3	33 (29,5)	41 (31,1)	42 (31,3)	
Mindestens ein behandlungsbedingtes UE	104 (92,9)	122 (92,4)	123 (91,8)	
Therapieabbrüche wegen UEs	0	0	0	
Mindestens ein SUE	19 (17,0)	23 (17,4)	24 (17,9)	
Mindestens ein SUE mit Schweregrad ≥ 3	16 (14,3)	18 (13,6)	19 (14,2)	
Mindestens ein behandlungsbedingtes SUE	3 (2,7)	5 (3,8)	5 (3,7)	
Todesfälle	1 (0,9)	1 (0,8)	1 (0,7)	
UEs von besonderem Interesse (EOSI) – [Anzahl der Patienten n (%)]				
Mindestens ein EOSI (ALT erhöht)	100 (89,3)	118 (89,4)	119 (88,8)	Nicht- quantifizierbar
mit Schweregrad ≥ 3	9 (8,0)	11 (8,3)	11 (8,2)	
Mindestens ein EOSI (UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion)	100 (89,3)	118 (89,4)	119 (88,8)	
mit Schweregrad ≥ 3	10 (8,9)	14 (10,6)	14 (10,4)	
Mindestens ein EOSI (Infusionsassoziierte Reaktionen)	40 (35,7)	48 (36,4)	50 (37,3)	
mit Schweregrad ≥ 3	2 (1,8)	3 (2,3)	3 (2,2)	
Mindestens ein EOSI (Infusionsbedingte Reaktionen)	8 (7,1)	12 (9,1)	12 (9,0)	
mit Schweregrad ≥ 3	2 (1,8)	3 (2,3)	3 (2,2)	
Mindestens ein EOSI (Systemische Überempfindlichkeit)	5 (4,5)	7 (5,3)	7 (5,2)	
mit Schweregrad ≥ 3	1 (0,9)	2 (1,5)	2 (1,5)	
<p>Δ: Änderung, ABR: Annualisierte Blutungsrate (<i>annualised rate of bleeding</i>), AFU: annualisierter FVIII-Verbrauch (<i>annualised FVIII usage</i>), AFR: annualisierte FVIII-Infusionsrate, ALT: Alanin-Aminotransferase, dl: Deziliter, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (<i>event of special interest</i>), EQ-5D-5L: EuroQoL, 5 Dimensionen, 5 Level, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, hFVIII: Humaner Gerinnungsfaktor VIII, IE: internationale Einheit, ITT: <i>Intention-to-treat</i>, KI: Konfidenzintervall, LSM: Kleinstes quadratisches Mittel (<i>least square mean</i>), mITT: <i>Modified intention-to-treat</i>, n: Anzahl, p: Wahrscheinlichkeit (<i>probability</i>), QoL: Lebensqualität (<i>quality of life</i>), SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus, WPAI+CIQ:HS: <i>Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific</i></p> <p>¹ Ausschluss von zwei Patienten mit HIV-Infektion. ² Skalenspannweite: 0 (denkbar schlechtester Zustand) bis 100 (denkbar bestmöglicher Zustand) Punkte. ³ 0 % entspricht keiner Beeinträchtigung und 100 % entspricht voller Beeinträchtigung. ⁴ Die Patienten erhielten zu Baseline eine prophylaktische Behandlung mit FVIII-Ersatzprodukten. Da keine Auswaschphase stattgefunden hat, waren somit die Werte zu Baseline durch die Prophylaxe künstlich erhöht. Zur Berechnung der Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde ein Baseline Wert von 1 IE/dl angenommen,</p>				

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
da davon ausgegangen wird, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Prophylaxe eine FVIII-Aktivität von ≤ 1 IE/dl zeigen (Einschlusskriterium).				

Mortalität

In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall, welcher über die UEs erhoben wurde. Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit BMN 270. In der Studie 270-201 kam es zu keinem Todesfall.

Morbidität

Rate behandelter Blutungen pro Jahr

Die Vermeidung von Blutungen ist eines der obersten Therapieziele bei Hämophilie A in Deutschland und weltweit [6, 16, 17]. Insgesamt ergibt sich auf Basis des Vorher-Nachher-Vergleichs für die Blutungsendpunkte ein Zusatznutzen zugunsten von BMN 270, dieser ist aber aufgrund der einarmigen Studie nicht quantifizierbar, entspricht aber einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund des statistisch hochsignifikanten Vorteils von BMN 270.

Die Behandlung mit BMN 270 führt zu einer statistisch hochsignifikanten und klinisch relevanten Reduktion der jährlichen Blutungsrate (ABR), welche eine FVIII-Ersatztherapie erfordern. Wie in der pivotalen Studie 270-301 erhoben wurde, sinkt die ABR in der ITT-Population im Vergleich zu Baseline um -4,57 (95 % KI: -6,29, -2,85, $p < 0,0001$). Insgesamt zeigten die Patienten im Post-Prophylaxe-Zeitraum von mindestens 104 Wochen eine Rate von 0,85 behandlungsbedürftigen Blutungen pro Jahr. Die Reduktion der jährlichen Blutungsrate (ABR) in der Subpopulation der „Rollover“-Patienten fällt vergleichbar statistisch signifikant und klinisch relevant aus. Eine Reduktion der ABR behandelter Blutungen auf eine ABR < 1 wird ebenso in der Studie 270-201 im Post-Prophylaxe-Zeitraum (≥ 6 Jahre) erzielt.

Bei der Betrachtung der behandelten Blutungen nach Lokalisation und Art der Blutung, zeigt sich ebenfalls der Vorteil von BMN 270 und die deutliche Reduktion der jeweiligen Blutungen durch die Therapie. In der ITT-Population kann eine ABR von behandelten Gelenkblutungen von 0,50 (SD 1,66) festgestellt werden, was einer Reduktion der ABR von 82,7 % entspricht. Die Gelenkblutungen führen bei den Hämophilie A-Patienten zu Langzeitschäden in den Gelenken. Die Blutungen im „Zielgelenk“ (Problemgelenke, siehe Abschnitt Operationalisierung 4.3.2.3.3.1) sind durch die BMN 270-Therapie nahezu komplett verschwunden, sodass die ITT-Probanden im Zeitraum Post-Prophylaxe im Mittel nur 0,05 (SD 0,34) behandlungsbedürftige Blutungen pro Jahr erfahren. Spontanblutungen

sind gefährlich für Patienten mit schwerer Hämophilie A, sodass die deutliche Reduktion der behandelten Spontanblutungen durch BMN 270 einen erheblichen Einfluss auf die Patienten hat. Während zu Studieneinschluss die Patienten im Mittel 2,00 (SD 3,57) behandlungsbedürftige Spontanblutungen pro Jahr hatten, traten nach der Behandlung nur noch im Mittel 0,42 (SD 1,65) behandlungsbedürftige Spontanblutungen pro Jahr auf. Durch die Verringerung der Blutungsereignisse sinkt das Risiko der Patienten für Spontanblutungen, die eine Behandlung benötigen, in einem relevanten Ausmaß. Zu Baseline hatten die Patienten der ITT-Population im Mittel 3,41 (SD 8,96) zu behandelnde Blutungen, welche durch Trauma ausgelöst wurden. Im Post-Prophylaxe-Zeitraum sinkt die ABR auf 0,43 (SD 1,18) Trauma-bedingte Blutungen, welche eine FVIII-Ersatztherapie benötigen. Die ABR behandelter Blutungen nach Lokalisation und Art der Blutung nach der Behandlung mit BMN 270 weicht in der „Rollover“-Population nicht stark von der der ITT-Population ab. Auch die 270-201 Studie bestätigt die Ergebnisse der deutlichen Reduktion zu behandelnder Blutungen verschiedener Lokalisationen und Arten auf eine ABR von <0,5.

Die drastische Senkung der behandlungsbedürftigen Blutungen auf eine ABR <1 geht einher mit den Ergebnissen der gesteigerten Lebensqualität nach der Behandlung mit BMN 270. Hervorzuheben sind hier besonders die in der Studie 270-301 gemessene hochsignifikant gesteigerte körperliche Aktivität und Rollenfunktion ($p < 0,0001$) gemessen mittels des Haemo-QoL-A Fragebogens, welcher im Abschnitt Lebensqualität der Zusammenfassung näher beschrieben werden.

Insgesamt zeigt sich, dass die Rate der behandelten Blutungsereignisse nach der Infusion von BMN 270 sehr niedrig ist und insbesondere die niedrige Rate an Gelenkblutungen könnte klinisch von höchster Relevanz sein. Bereits eine oder zwei spontane Gelenkblutungen sind bei Patienten mit Hämophilie A langfristig mit Schädigungen der Gelenke verbunden und daher könnte die Minimierung der Häufigkeit von Gelenkblutungen das Fortschreiten der Arthropathie verhindern oder verlangsamen [18].

Jährliche Rate aller Blutungen, einschließlich behandelter und unbehandelter Blutungen

Bei der Betrachtung aller Blutungen zeigt sich, dass BMN 270 nicht nur bei den behandlungsbedürftigen Blutungen einen Vorteil gegenüber Baseline aufweist, sondern ebenso bei den gemeldeten Blutungen, die nicht behandelt wurden. Die gesamte Blutungsrate der ITT-Population reduziert sich von einer ABR zu Baseline von 5,97 (SD 11,06) auf eine Blutungsrate von 1,38 (SD 2,73), beziehungsweise von 5,36 (SD 6,93) auf eine Blutungsrate von 1,23 (2,54) in der „Rollover“-Population. Der Rückgang von -4,59 (SD 11,10), beziehungsweise -4,13 (SD 6,93) Blutungen pro Jahr hat einen erheblichen Einfluss auf die Patienten. In der Studie 270-201 wurden ausschließlich behandlungsbedürftige Blutungen erhoben.

Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen

Durch die Therapie mit BMN 270 hatten 74,1 % der Rollover-Patienten der Studie 270-301 auch nach mehr als zwei Jahren nicht eine behandlungsbedürftige Blutung. In der gesamten ITT-Population lag der prozentuale Anteil bei 70,9 %. Nach Erreichen einer Faktor-VIII-

Aktivität von ≥ 5 IE/dl durch die Therapie mit BMN 270, waren 4/7 Probanden der 6E13-Kohorte (57,1 %) im Nachbeobachtungszeitraum von ≥ 6 Jahren blutungsfrei.

Jährlicher exogener Faktor-FVIII-Verbrauch

Die Patienten mit schwerer Hämophilie A haben vor der Behandlung mit BMN 270 FVIII als Prophylaxe erhalten. Durch die Therapie mit BMN 270 sind alle Teilnehmer der Studie 270-201 frei von Prophylaxe. Zum vorliegenden Datenschnitt (15.11.2021) sind sechs (von $n=134$, <5 %) Teilnehmer der Studie 270-301 in der Woche 58-165 nach dem Gentransfer zur Prophylaxe mit exogenem FVIII-Produkt zurückgekehrt.

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion des jährlichen FVIII-Verbrauchs (AFU) durch die Behandlung mit BMN 270. Während bei den Patienten der ITT-Population zu Baseline im Mittel ein AFU von 4113,69 IE/kg KG/Jahr (SD 1738,92) nötig war, reduzierte sich der Verbrauch um -4028,31 (SD 1735,80, $p<00001$) auf eine mittlere AFU von 85,39 IE/kg KG /Jahr (SD 229,80) im gesamten Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren. Die Reduktion des FVIII-Verbrauchs um 97,9 % kann als dramatisch eingestuft werden und kann allein durch das Einwirken von Störfaktoren nicht erklärt werden. Die dramatische Reduktion des FVIII-Verbrauchs wurde auch in der Rollover-Population (98,2 %) und in der 6E13-Kohorte der 270-201 Studie (96,5 %) in einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Jahren festgestellt.

Nach den Querschnittsleitlinien der BÄK stellt die „Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben“ ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung dar [6]. Gemäß AM-NutzenV liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, *eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung*, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [14]. Bei der Zielpopulation von BMN 270 handelt es sich um Patienten mit Hämophilie A, die aufgrund der Schwere der Erkrankung in der Regel lebenslang auf eine FVIII-Prophylaxe angewiesen sind bzw. diese, wenn möglich, einhalten sollten, um unter Umständen schwerwiegende Spätfolgen bis hin zu dauerhafter Behinderung zu verhindern oder hinauszuzögern. Mit BMN 270 ist es erstmals möglich, dass die Patienten langfristig, über sechs Jahre hinausgehend, auf die Prophylaxe und ständigen FVIII-Infusionen verzichten können. Dies stellt für die Patienten einen patientenrelevanten, beträchtlichen Zusatznutzen dar, da sie ein weitgehend normales Leben führen können und erfüllt ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung in Deutschland [6]. Zudem können die ständig erforderlichen Infusionen zu lokalen Infektionen und langfristig zu Vernarbungen der Venen führen, was durch die Einmalinfusion von BMN 270 verhindert wird.

Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Infusionen

Auch bei der jährlichen Rate der FVIII-Infusionen zeigt sich eine statistisch hochsignifikante Reduktion durch Behandlung mit BMN 270. Während die Probanden der ITT-Population zu Baseline im Mittel eine jährliche FVIII-Infusionsrate (AFR) von 137,55 (SD 57,04) Infusionen/Jahr aufwiesen, sinkt diese im Post-Prophylaxe-Zeitraum auf eine mittlere Rate von 3,03 (SD 8,95). Auch hier liegt mit einem Rückgang der Ersatztherapien mit 97,8 % ein dramatischer Effekt vor (98,1 % in der Rollover-Population). Der dramatische Effekt liegt auch in einem Zeitraum von 6 Jahren noch vor: die AFR geht in der 6E13-Kohorte der 270-201 Studie auf 4,53 im Schnitt (SD 7,99) zurück. Die Behandlung mit BMN 270 führt dazu, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie langfristig keine oder nur sehr wenige FVIII-Ersatztherapien mehr benötigen.

EQ-5D-5L VAS

In der Studie 270-301 wurde der Einfluss der BMN 270-Therapie auf die Patienten mit Hilfe des anerkannten Fragebogens EQ-5D-5L VAS erhoben. Hierbei wird deutlich, welchen Vorteil die Behandlung mit BMN 270 auf das Leben der Patienten mit schwerer Hämophilie A hat. Gegenüber Baseline liegt mit $p=0,0018$ in der ITT-Population, beziehungsweise mit $p=0,0048$ in der Rollover-Population, ein statistisch signifikanter Vorteil zu Studienwoche 104 vor. Die Patienten erleben somit eine spürbare Verbesserung ihrer Lebenssituation durch die Behandlung mit BMN 270.

Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)

In der Studie 270-301 wurde mittels des WPAI+CIQ:HS-Fragebogens untersucht, inwiefern die Behandlung mit BMN 270 sich auf die Arbeitsfähigkeit und die Aktivitäten der Probanden auswirkt. Bei der „Beeinträchtigung der Aktivität“ kann eine statistisch signifikante Verbesserung zu Baseline von $p=0,02$ in der ITT-Population, beziehungsweise $p=0,0188$ in der Rollover-Population festgestellt werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten nach Behandlung mit BMN 270 aktiver am Leben teilnehmen können.

Änderung der hFVIII-Aktivität - Änderung der medianen hFVIII-Aktivität

Zur Bestimmung der hFVIII-Aktivität der Probanden wurden zwei Methoden verwendet: der chromogene Assay, sowie der einstufige Gerinnungstest. Durch die Anwendung beider Tests zeigt sich der signifikant positive Einfluss von BMN 270 nach Studienwoche 104 auf die mittlere FVIII-Aktivität im Vergleich zu dem Einschlusskriterium der Probanden, einer FVIII-Aktivität $\leq 1\%$ vor Beginn der FVIII-Prophylaxe. Zu Baseline konnten die Probanden nur durch die vorausgesetzte prophylaktische Einnahme von exogenem FVIII eine relevante hFVIII-Aktivität aufweisen. Nach Absetzen der FVIII-Prophylaxe, erreichten die Probanden im Rahmen der Studie 270-301 durch die Behandlung mit BMN 270 im Mittel eine FVIII-Aktivität von 22,74 (SD 32,79, chromogener Assay) bzw. 35,61 (SD 47,04, einstufiger

Gerinnungstest) IE/dl im Nachbeobachtungszeitraum von ≥ 2 Jahren. Es zeigt sich, dass BMN 270 die endogene FVIII-Produktion langfristig stimuliert. Basierend auf den Ergebnissen der Studie 270-201 hält der Effekt der deutlich gesteigerten FVIII-Aktivität über sechs Jahre hinaus an. Im Mittel erreicht die FVIII-Aktivität nach nur einmaliger Infusion von BMN 270 Werte, die im Bereich der milden Hämophilie oder im Normbereich bei Gesunden liegen [6].

Da die FVIII-Aktivität mit der Häufigkeit spontaner Blutungen korreliert (siehe Abschnitt 4.5.4) können aus dem Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von BMN 270 abgeleitet werden. Dieser Zusammenhang ist weithin akzeptiert und spiegelt sich in der weltweit gültigen Klassifizierung der Schwere der Hämophilie A nach der FVIII-Aktivität wider, u. a. auch in der deutschen „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ [6]. Bei Patienten unter FVIII-Prophylaxe sinkt der FVIII-Wert zum Ende des Dosisintervalls hin häufig unter den kritischen Wert von 1 IE/dl, der schwere Hämophile A kennzeichnet. Demgegenüber bleiben die durchschnittlichen FVIII-Spiegel in der ITT-Population der Studie 270-301 auch ≥ 2 Jahre (in der ITT-Population, n=134, beziehungsweise ≥ 3 Jahre bei n=17) nach der einmaligen Infusion von BMN 270 im mittleren bis oberen Bereich der milden Hämophilie (15 % bis 50 %). Wie die Studie 270-201 zeigt, werden durch die Behandlung mit BMN 270 auch noch nach ≥ 6 Jahren FVIII-Aktivitätswerte, die einer milden Form der Hämophilie entsprechen, konstant gehalten. Die mittlere FVIII-Aktivität beläuft sich in der 6E13-Kohorte nach ≥ 6 Jahren auf 9,8 (SD 9,9), gemessen mittels chromogenen Assay. Bei Patienten mit einer milden Form der Hämophilie A treten Blutungen oft nur bei schweren Verletzungen oder Operationen auf [6]. Da es sich bei der Hämophilie A um eine bislang nicht heilbare, genetische Erkrankung handelt, ist der Anstieg der FVIII-Aktivität nach der BMN 270-Infusion nicht durch Störgrößen erklärbar. Somit ist BMN 270 die erste krankheitsmodifizierende Therapie der Hämophilie A. Die Ergebnisse der Studie 270-301 und der Studie 270-201, machen einen nachhaltigen Effekt von BMN 270 deutlich, der über 6 Jahre hinausgehend anhält. Die Probanden profitieren auch nach der Zeitdauer von 6 Jahren von der Therapie: nicht ein Teilnehmer der Studie 270-201, beziehungsweise weniger als < 5 % der Teilnehmer der Studie 270-301 mussten bis zum vorliegenden Datenschnitt zur prophylaktischen Behandlung zurückkehren. Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der FVIII-Aktivität ein Zusatznutzen zugunsten von BMN 270.

Lebensqualität

Haemo-QoL-A

In der Studie 270-301 wurde die Lebensqualität der Patienten mittels des etablierten und patientenrelevanten Fragebogens Haemo-QoL-A erhoben. Dieser Fragebogen stellt ein valides und geeignetes Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie A dar. Bei Männern mit schwerer Hämophilie A wurden unter Einsatz verteilungsbasierter Methoden minimal klinisch relevante Unterschiede (MID) von 5-7 bzw. 6-9 Punkten für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore bzw. die körperliche Funktionsfähigkeit berechnet [19]. Eine aktuelle Untersuchung des Haemo-QoL, bei welchem der EQ-5D als Anker verwendet wurde, zeigt, dass ein klinisch relevanter Unterschied (CID, clinical

important difference) bei dem Gesamtscore bei 5,5 liegt und für die einzelnen Domänen bei 6,0 [20]

In der Studie 270-301 zeigt sich in Woche 52 im Gesamtscore des Haemo-QoL-A eine statistisch hochsignifikante Veränderung des LSM ((kleinstes quadratisches Mittel) zu Baseline von 6,36 (95 % KI 4,75, 7,97, $p < 0,0001$) Punkten in der ITT-Population. Auch in Woche 104 kann eine statistisch hochsignifikante Veränderung im Gesamtscore des Haemo-QoL-A des LSM zu Baseline von 6,94 (95 % KI 5,34, 8,55, $p < 0,0001$) Punkten in der ITT-Population gemessen werden. Die Studie 270-201 stützt diese deutliche Veränderung im Gesamtscore und zeigt auch nach sechs Jahren (Woche 312) eine mittlere Veränderung zu Baseline von 6,78 (SD 15,58) Punkten. Es handelt sich somit um eine relevante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit schwerer Hämophilie A, die über 6 Jahre hinaus anhält.

Bei der Betrachtung der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-A-Fragebogens bestätigt sich der positive Effekt von BMN 270 in Woche 52 und in Woche 104. Die Patienten der Studie 270-301 stellen auch nach ≥ 2 Jahren eine statistisch signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$) der körperlichen Funktionsfähigkeit fest. Auch nach 6 Jahren zeigt sich eine Verbesserung der mittleren Punktzahl der körperlichen Funktionsfähigkeit von 11,11 (SD 19,67) Punkten. Es zeigt sich ein konsistent positiver, signifikanter Effekt zugunsten von BMN 270. Die Rollenfunktionsfähigkeit der Patienten nach BMN 270-Infusion ist für mindestens zwei Jahre in der Studie 270-301 statistisch signifikant verbessert ($p < 0,0001$), dabei zeigt sich eine klinisch relevante Veränderung des LSM zu Baseline von 7,50 (95 % KI 5,64, 9,37) Punkten. Studie 270-201 zeigt, dass auch nach ≥ 6 Jahren die Rollenfunktionsfähigkeit durch BMN 270 deutlich verbessert wird (Veränderung der Punktzahl zu Baseline von 11,17 Punkten (SD 17,33)). Im Haemo-QoL-A wird erhoben, inwiefern die Erkrankung sich auf die Sorgen der Patienten auswirkt. Zwei Jahre nach der einmaligen Infusion von BMN 270 kann eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in dieser Dimension des Fragebogens beobachtet werden (Δ Woche 104 LSM vs. Baseline 7,16 Punkte; 95 % KI 4,51, 9,81; $p < 0,0001$, ITT-Population). Auch nach 6 Jahren wird in der Studie 270-201 eine Verbesserung der Punktzahl im Aspekt „Sorgen“ von durchschnittlich 7,43 (SD 15,22) erzielt. Hinsichtlich der „Konsequenzen von Blutungen“ zeigt sich ein erheblicher Vorteil durch BMN 270, in der ITT-Population liegt eine statistisch signifikante Veränderung des LSM im Woche 104 zu Baseline von 10,11 (95 % KI 7,87, 12,34, $p < 0,0001$) Punkten vor. In der Studie 270-201 wird im Verhältnis zu Baseline eine Verbesserung der Punktzahl von durchschnittlich 5,71 Punkten (SD 23,79) nach 6 Jahren erzielt. Auch in der Haemo-QoL-Dimension „emotionale Auswirkungen“ kann in der ITT-Population der Studie 270-301 ein statistisch signifikanter Vorteil durch BMN 270 gegenüber Baseline festgestellt werden ($p < 0,0193$). Auch nach 6 Jahren werden bei Patienten der Studie 270-201 eine Verbesserung der Punktzahl in dieser Kategorie von 5,24 Punkten im Mittel (SD 19,04) festgestellt. Die ITT-Population der Studie 270-301 berichtete auch nach zwei Jahren, dass sie statistisch signifikant weniger „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ ($p < 0,0001$) haben. Dieser Effekt zeigt sich in der Studie 270-201 deutlich im Zeitraum von vier Jahren. Die Hämophilie A ist mit Schmerzen verbunden. Im Haemo-QoL-Fragebogen wird der „Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten“ (hier ausschließlich in der Studie 270-301) erfasst.

Durch die Therapie mit BMN 270 haben die Schmerzen einen statistisch signifikant geringeren Einfluss auf Schmerzen, sodass die Lebensqualität der Probanden deutlich verbessert ist ($p < 0,0001$).

Auf Basis der Ergebnisse der Studie 270-301 und der Studie 270-201 beeinflusst BMN 270 die gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen untersuchten Dimensionen positiv über einen Zeitraum von 6 Jahren hinweg. Die Werte liegen nach der Infusion von BMN 270 in der Studie 270-301 alle oberhalb des Ausgangswerts. Die Änderungen des Haemo-QoL-A Gesamtscores sind dabei in Studie 270-301 in Woche 52 und 104 statistisch hochsignifikant. Zusätzlich dazu werden statistisch signifikante Verbesserungen in Woche 52 und 104 in verschiedenen Subdomänen des Haemo-QoL-A beobachtet. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse auf einen Zusatznutzen von BMN 270 hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der Studie 270-301 zeigten alle (100 %) Patienten mindestens ein UE, davon trat bei 42 (31,3 %) Patienten der ITT-Population mind. ein UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. Bei 123 (91,8 %) Probanden traten behandlungsbedingte UEs auf, es kam innerhalb der Studie 270-301 jedoch zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Im Studienverlauf kam es bei 24 (17,9 %) Probanden der ITT-Population zu mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE), von diesen lag bei 5 (3,7 %) Patienten mindestens ein behandlungsbedingtes SUE vor. Bei 19 (14,2 %) Patienten trat ein SUE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall. Der Proband verstarb durch Selbstmord aufgrund einer absichtlichen Überdosis Tabletten. In der Anamnese des Probanden wurden Depressionen festgestellt, die bereits zwei Jahre vor Studieneinschluss (seit September 2017) auftraten und die Berichten zufolge leicht und bei Studienbeginn medikamentös gut unter Kontrolle waren. Zusätzlich zu seinen begleitenden Medikamenten gegen Depressionen, Vortioxetin (von September 2017 bis Januar 2019), Fluoxetin (von Januar 2019 bis März 2019) und Escitalopram (ab März 2019), erhielt der Proband kurze Diazepam-Behandlungen (1-3 Tage) zur Behandlung der Depressionen. Der Proband erhielt während der Studie keine Cortikosteroide oder andere Immunsuppressiva. Am Studientag 214 entwickelte der Proband eine schwerwiegende Verschlechterung seiner zugrunde liegenden Depression sowie nicht-schwerwiegende Angstzustände des Grades 3. Er wurde zur Beobachtung und Behandlung hospitalisiert bis zum Studientag 248, als der Zustand für behoben angesehen wurde. Am Studientag 251 wies sich der Proband mit einer schwerwiegenden Depression (CTCAE Grad 4) erneut ins Krankenhaus ein und wurde mit zusätzlichen Medikamenten für die Depression behandelt und am Studientag 301 wieder entlassen. Am Studientag 347 verschlimmerte sich die Depression des Probanden erneut und er wurde mit einer schwerwiegenden Depression des Grad 4 (beschrieben als schwere depressive Episode mit psychotischen mit psychotischen Symptomen) und einer nicht schwerwiegenden somatischen Symptomstörung des Grades 3 ins Krankenhaus eingeliefert. Am Studientag 391 wurde die Episode als beendet angesehen. Nach Einschätzung des Prüfers standen die depressiven Episoden und schweren depressiven Episoden nicht im

Zusammenhang mit der Behandlung mit BMN 270, sondern im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden langjährigen Depression des Probandes. Am Studientag 669 wurde der Proband tot in seiner Wohnung aufgefunden. Laut Prüfarzt stand der Suizid nicht im Zusammenhang mit BMN 270 oder der Teilnahme an der Studie 270-301.

In der zulassungsrelevanten 6E13-Kohorte der Studie 270-201 zeigten ebenfalls alle Patienten (7/7, 100 %) mindestens ein UE, davon trat nur bei einem (14,3 %) Patienten der ITT-Population mindestens ein UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. Bei 6 (85,7 %) Probanden traten behandlungsbedingte UEs auf, es kam innerhalb der Kohorte der Studie 270-201 jedoch zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Im Studienverlauf kam es bei vier (57,1 %) Probanden zu mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE), von diesen lag bei keinem jedoch ein SUE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 vor. In der Studie 270-201 trat kein Todesfall auf.

In der Studie 270-301 wurden prädefinierte UE von besonderem Interesse (EOSI) erhoben. Bei 119 (88,8 %) Patienten konnte das EOSI „ALT erhöht“ festgestellt werden, davon waren bei 11 (8,2 %) Patienten die UEs von einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 . EOSIs der Kategorie „UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion“ traten bei 119 (88,8 %) Patienten auf, mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 bei 14 (10,4 %) Patienten. Bei 50 (37,3 %) Patienten konnte das EOSI „Infusion assoziiert Reaktionen“ festgestellt werden und bei 12 (9,0 %) „Infusionsbedingte Reaktionen“. Bei diesen beiden EOSI-Kategorien hatten jeweils 3 (2,2 %) Probanden ein UE des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 . Eine „systemische Überempfindlichkeit“ trat bei 7 (5,2 %) Probanden der Studie 270-301 auf, dabei hatten zwei (1,5 %) Patienten ein EOSI des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 . Fälle von Arzneimittelinduziertem Leberschaden entsprechend Hy`s Law sind bislang weder in Studie 270-301 (mindestens Woche 104), noch in der Studie 270-201 (≥ 6 Jahre) beobachtet worden. Sowohl die Studie 270-301, als auch die Studie 270-201 liefern keine Hinweise dafür, dass BMN 270 zu irreversiblen Leberschädigungen führt. In beiden der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien, sind thromboembolische Ereignisse (EOSI) bis zum vorliegenden Datenschnitt bei keinem der Patienten aufgetreten und keiner der Patienten hat bislang gegen FVIII gerichtete neutralisierende Antikörper (EOSI) entwickelt.

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von BMN 270 als gut zu bewerten. Asymptomatisch erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte werden nach der Infusion von BMN 270 sehr häufig beobachtet, sind gut beherrschbar und führen nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zu Leberschädigungen oder dauerhaften Störungen der Leberfunktion. Akut-Phase-Reaktionen auf BMN 270 sind in Einzelfällen zu erwarten, sind jedoch durch sorgfältige Überwachung des Patienten und entsprechende Sofortmaßnahmen ebenfalls beherrschbar. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass nach der Infusion von BMN 270 und infusionsbedingten unerwünschten Ereignissen keine spät folgenden UEs nach mehreren Jahren zu erwarten sind..

Obwohl die Erkrankung aufgrund ihrer X-chromosomalen Vererbung überwiegend Männern betrifft, unterscheidet sich das Krankheitsbild zwischen männlichen und weiblichen

Betroffenen nicht. Daher sind die Ergebnisse der BMN 270-Studien auch auf Frauen mit schwerer Hämophilie A übertragbar.

Ältere Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigen FVIII-Ersatztherapien entweder anlassbezogen oder je nach Schwere zur blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung ebenso wie jüngere Patienten. Der Bedarf könnte bei älteren Patienten aufgrund von Komorbidität höher sein als bei Jüngeren. Da BMN 270 insgesamt gut verträglich ist, bislang keine Hinweise auf thromboembolische Ereignisse vorliegen und der genetische Defekt bei jüngeren und älteren Hämophilie A-Patienten die gleichen Auswirkungen besitzt, wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf ältere Patienten ausgegangen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Schwere Hämophilie A wird international und auch in Deutschland über eine FVIII-Aktivität von 1 IE/dl oder niedriger definiert [5, 16, 17]. Daher kann von einer Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit der deutschen Zielpopulation ausgegangen werden. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Studienteilnehmer handelt es sich um Weiße. Von den insgesamt 48 Studienzentren der Studie 270-301 befanden sich 35 (73 %) in hochentwickelten westlichen Ländern (inkl. Australien), davon 16 (33,3 %) in Europa. Alle 6 Studienzentren der Studie 270-201 befanden sich im Vereinigten Königreich. Es wird angenommen, dass Patienten mit schwerer Hämophilie A in hochentwickelten westlichen Ländern mit vergleichbar leistungsfähigen Gesundheitssystemen optimal mit FVIII-Ersatztherapien und anderen Behandlungen versorgt werden. Daher wird auch hinsichtlich der vorherigen FVIII-Prophylaxe grundsätzlich von einer Vergleichbarkeit mit dem deutschen Versorgungskontext ausgegangen, es ergeben sich für die vorliegenden Datenschnitte jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der retrospektiven Datenerhebung zur Vortherapie. Falls es dennoch kleine Unterschiede zwischen der FVIII-Vorbehandlung in den BMN 270-Studien und Deutschland geben sollte, z. B. hinsichtlich der Dosierung, ist dies für den Endpunkt „Zahl der FVIII-Infusionen“ von untergeordneter Bedeutung, da Patienten mit schwerer Hämophilie FVIII-Ersatztherapien regelmäßig einsetzen sollten (d. h. häufige Infusionen bis zu mehrmals wöchentlich), um Blutungen und die damit verbundenen Spätfolgen möglichst zu vermeiden.

Fazit

Schwere Hämophilie A geht mit spontan auftretenden Blutungen, wie lebensbedrohlichen Hirnblutungen einher [17]. Die Prophylaxe mit FVIII-Faktorprodukten stellt bei Hämophilie A weltweit den Goldstandard dar, wobei die mehrmals wöchentlichen oder zumindest regelmäßig erforderlichen Infusionen für die Patienten allerdings sehr belastend sein können [4, 21]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der verfügbaren Faktor-Produkte sind auch bei Einsatz von Formulierungen mit verlängerter Halbwertszeit weiterhin häufige Infusionen nötig [22]. Da der genetische Defekt bei Hämophilie A nicht heilbar ist, sind die Patienten lebenslang auf exogene Faktor-Präparate angewiesen [23]. Laut der Leitlinie der BÄK erfolgt die Therapie der milden und mittelschweren Hämophilie in erster Linie bei Bedarf, eine blutungsverhütende Dauerbehandlung (Prophylaxe) wird jedoch bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie empfohlen. Übergeordnete Therapieziele sind in Deutschland die Verhütung von Blutungen, die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und

Folgeschäden, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen und die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben [5, 6].

Durch die Prophylaxe wird die Anzahl der Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A nachgewiesenermaßen vermindert. Durchbruchblutungen treten jedoch weiterhin auf, insbesondere wenn die FVIII-Spiegel zum Ende des Dosisintervalls der FVIII-Ersatztherapie hin unter 1 IE/dl absinken. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe sinken die FVIII-Plasmaspiegel durchschnittlich über 16,5 bzw. fast 60 Stunden pro Woche unter die kritischen Werte von 1 bzw. 5 IE/dl. Blutungen in Gelenken führen langfristig zu irreversiblen Gelenkschäden und damit einhergehend zu Behinderungen [22, 24, 25]. Nach Untersuchungen aus Deutschland zeigen Hämophilie-Patienten selbst bei frühzeitiger Einleitung der blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung nach 10 Jahren Gelenkschäden [4]. Daher besteht insbesondere bei der schweren Form der Hämophilie A ein hoher, bislang ungedeckter medizinischer Bedarf. Es wird eine wirksamere, dabei gut verträgliche und anwenderfreundlichere Therapie benötigt, die den Patienten ein weitgehend normales Leben ohne ständige Infusionen erlaubt. Sowohl die europäische (EMA) als auch die FDA haben einem beschleunigten Zulassungsverfahren von BMN 270 auf Basis der verfügbaren Evidenz zugestimmt [7], da Valoctocogen Roxaparvovec den lang erhofften Durchbruch bei Hämophilie A bieten könnte.

Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe konnte ein Zusammenhang zwischen der Therapietreue der Patienten und niedrigen FVIII-Spiegeln sowie einer erhöhten Blutungsneigung gezeigt werden [25]. Adhärenz-Probleme sind aufgrund der einmaligen Infusion von BMN 270 unter ärztlicher Aufsicht ausgeschlossen.

In der Gesamtschau vermindert BMN 270 bei einem akzeptablen und gut beherrschbaren Nebenwirkungsprofil das Blutungsrisiko einschließlich der prognostisch sehr ungünstigen Gelenkblutungen und stimuliert die endogene FVIII-Expression langfristig in einem Bereich, der dem unteren Normbereich bis zu einer leichten Hämophilie A zuzuordnen ist. Unter FVIII-Prophylaxe sinken die FVIII-Spiegel zum Ende des Dosisintervalls häufig auf unter 1 IE/dl ab, was sich sowohl auf die Blutungsneigung als auch das Risiko, an Hämarthrose zu erkranken, negativ auswirkt [25]. Durch BMN 270 werden FVIII-Talspiegel unter 1 IE/dl bei den meisten Patienten vermieden. Dies spiegelt sich auch in der geringen Zahl an Blutungen einschließlich Gelenkblutungen nach Behandlung mit BMN 270 wider. Die Erhebung des EQ-5D-5L VAS zeigt eine deutliche Verbesserung durch die BMN 270-Therapie auf den aktuellen Gesundheitszustand. Die positiven Effekte von BMN 270 auf die **Blutungsneigung, FVIII-Aktivität und EQ-5D-5L VAS** werden als **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** eingestuft.

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte durch den Haemo-QoL-A-Fragebogen, welcher bestätigt, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie A durch BMN 270 eine relevante und signifikante Verbesserung der Lebensqualität erfahren. In dem Bereich **Lebensqualität** wird der Effekt von BMN 270 als **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** eingestuft.

Die Zahl der erforderlichen FVIII-Infusionen wird durch BMN 270 „dramatisch“ reduziert. Die Zahl der Infusionen ist für die Patienten direkt relevant und ein weitgehender Verzicht auf FVIII-Ersatztherapien stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar, da dies den Patienten erstmals ein weitestgehend normales Leben ohne ständige Infusionen und den damit verbundenen Risiken ermöglicht. Dies könnte sich auch in den Analysen des Haemo-QoL-A-Fragebogens widerspiegeln, die zum Teil deutliche Trends zugunsten von BMN 270 zeigen, vorbehaltlich der oben genannten Unsicherheiten. Hinsichtlich der Rate der erforderlichen **FVIII-Infusionen wird das Ausmaß des Zusatznutzens von BMN 270 als beträchtlich eingeschätzt.**

Insgesamt liegt für die Behandlung mit BMN 270 ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** in der Indikation der Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) vor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Valoctocogen Roxaparvovec (nachfolgend mit BMN 270 bezeichnet) zur Behandlung der schweren Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zu untersuchen.

BMN 270 ist in Europa als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen [2, 3].

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die mit einem Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) einhergeht. Die Schwere der Erkrankung richtet sich nach der FVIII-Restaktivität und die Erkrankung gilt bei einem Faktorspiegel unter 1 % als schwer. Goldstandard der Therapie ist die blutungsvorbeugende Prophylaxe mit Faktorpräparaten. Diese müssen regelmäßig, oft mehrmals pro Woche, intravenös (i.v.) verabreicht werden, um die Faktorspiegel auf einem ausreichend hohen Niveau zu erhalten [4].

Patientenpopulation

BMN 270 ist indiziert zur Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor VIII (FVIII)-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5) [2]. An den zulassungsrelevanten Studien nehmen mit FVIII-vortherapierte, erwachsene Männer mit schwerer Hämophilie A (FVIII Restaktivität höchstens 1 %) ohne Hemmkörper und ohne nachweisbare Anti-AAV5-Antikörper teil.

Intervention

Bei BMN 270 handelt es sich um einen AAV5-assoziierten Vektor, welcher die endogene Synthese des humanen FVIII langfristig induziert. BMN 270 wird einmalig mittels intravenöser Infusion verabreicht. BMN 270 wird gewichtsbezogen dosiert und die zugelassene Dosierung beträgt 6E13 vg/kg KG [3]. Mit Ausnahme von zwei Probanden der Dosisescalationsstudie 270-201, die BMN 270 in je in einer Dosierung von 6E12, 2E13 oder 4E13 erhielten, wurde BMN 270 den Patienten in den zulassungsrelevanten Studien in einer Dosierung von 6E13 vg/kg KG appliziert.

Vergleichstherapie

Bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden [1].

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von BMN 270 berücksichtigt:

- Mortalität: Die Erhebung erfolgt in den Studien über die Sicherheit
- Morbidität
 - Annualisierte Blutungsrate (ABR) aller (nur BMN 270-301) und aller behandelter Blutungen sowie bezüglich behandelter Blutungen getrennt nach Spontanblutungen, traumatisch bedingten Blutungen und Lokalisation nach BMN 270 im Vergleich zur Vortherapie mit FVIII-Ersatztherapien
 - Krankheitsbedingte Ausfälle und Beeinträchtigungen bei der Arbeit und der Aktivitäten, gemessen mittels „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific“ (WPAI+CIQ:HS)
 - Annualisierter FVIII-Verbrauch (AFU) nach BMN 270 im Vergleich zur Vortherapie mit FVIII-Ersatztherapien
 - Annualisierte FVIII-Infusionsrate (AFR)

- Änderung der FVIII-Aktivität im Studienverlauf bezogen auf den theoretischen Ausgangswert von 1 IE/dl bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und Ansprechraten (mindestens 5, 15 bzw. 40 IE/dl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf, gemessen mit dem validierten Haemo-QoL-A-Fragebogen
 - Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf, gemessen auf der VAS des EQ-5D-5L
- Sicherheit und Verträglichkeit von BMN 270 einschließlich vordefinierter unerwünschter Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (EOSI, „events of special interest“)

Zusätzliche im gegenständlichen Anwendungsgebiet patientenrelevante Endpunkte wie Gelenkfunktion oder Schmerzen werden in den zulassungsrelevanten Studien nicht direkt erfasst. Die HAL (Haemophilia Activities List) erfasst auch die körperlichen Fähigkeiten als indirektes Maß für die Gelenkfunktion und in der Studie 270-301 werden bei Alltagsaktivitäten auftretende Schmerzen untersucht.

Studientypen

Bei den zulassungsrelevanten Studien BMN 270-201 und 270-301 handelt es sich um offene, nicht kontrollierte, interventionelle Studien der Phase 1/2 bzw. 3 in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung („Good Clinical Practice“) [10, 11]. Beide Studien dauern noch an. Die Studie 270-201 ist eine Dosiseskaltationsstudie, in der BMN 270 in insgesamt vier Dosierungen eingesetzt wurde. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie wurde die Dosis von 6E13 vg/kg KG BMN für die Phase 3-Studie BMN 270-301 ausgewählt. Die Studie BMN 270-301 ist eine einarmige Studie. Bei beiden Studien wird zur Bewertung der Wirksamkeit von BMN 270 ein intra-individueller Vergleich herangezogen, der die jährliche Blutungsrate und den FVIII-Verbrauch unter FVIII-Prophylaxe („vorher“) und nach BMN 270 Behandlung („nachher“) untersucht. Bei der Studie 270-201 und einem Teil der Teilnehmer der Studie 270-301 handelt es sich bei den Daten zum Vorverlauf um retrospektive Angaben. Der Großteil der Teilnehmer der Studie 270-301 wird aus einer vorgeschalteten, prospektiven, nicht interventionellen Studie (NIS, BMN 270-902) rekrutiert. Dementsprechend liegen für diese Patienten prospektive Daten zum Vorverlauf vor.

Für die übrigen Endpunkte liegen keine Daten vor Studienbeginn vor und ein intra-individueller Vergleich ist daher nicht möglich.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9]. Daher wurde auf eine systematische Literaturrecherche verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9]. Daher wurde auf eine Suche in Studienregistern verzichtet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9]. Daher wurde auf eine Suche auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) verzichtet.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 0, 0 und 0 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Für BMN 270 liegen einarmige, nicht randomisierte Studien vor (270-201 und 270-301). Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials werden einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht vorgenommen. Dies entspricht der oben beschriebenen Methodik für nicht randomisierte Studien.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

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

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Bei den zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien 270-201 und 270-301 handelt es sich um nicht-randomisierte, offene, einarmige Interventionsstudien. Diese werden basierend auf den Vorgaben des G-BA entsprechend den Items des TREND-Statements (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*) in Anhang 4-E beschrieben [26]. Die Studienergebnisse sind demnach unter Punkt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

Charakteristika der Studienpopulation

Die folgenden in den Studien 270-301 und 270-201 erhobenen demographischen und Krankheitscharakteristika werden dargestellt:

- Alter (Jahre) und getrennt nach Altersgruppe:
≥18 bis <30, ≥30 bis <50, ≥50 Jahre (201 und 301)
- Geschlecht: Männlich / weiblich (201 und 301)
- Ethnische Gruppe: Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Weiß, und Andere (201 und 301)
- Gewicht: < 60, 60 - < 80, 80 - < 100, ≥ 100 kg (201 und 301)
- Body-Mass-Index (BMI kg/m², 201 und 301)
- Bekannte Lebererkrankung, Hepatitis B und C und HIV (Ja / Nein; 201 und 301)
- Krankheitscharakteristika (Hämophilie A, 201 und 301): Zeit seit Diagnosestellung (Jahre), Art der FVIII-Behandlung (Routine-Prophylaxe / nach Bedarf; Plasma-abgeleitet, Standard-Halbwertszeit, verlängerte Halbwertszeit, gemischt), Nachweis von FVIII-Inhibitoren (Ja / Nein), FVIII-Genotyp, Zahl der Zielgelenke und betroffene Gelenke sowie Notwendigkeit ambulanter Hilfsmittel (Ja / Nein)
- FVIII-Aktivität (201 und 301)
- Dauer der Baseline-Phase (vor Studienbeginn in Monaten, 201 und 301)
- Jährlicher Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien (IE/kg KG/Jahr sowie Infusion/Jahr, 201 und 301)
- Zahl der behandelten und aller Blutungen pro Jahr (201 und 301)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens von BMN 270 werden die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Mortalität

Operationalisierung

Todesfälle werden über die Endpunktkategorie Sicherheit erfasst. Die Mortalität ist kein primärer oder sekundärer Endpunkt der Studien 270-301 und 270-201 und es werden keine Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Da an den Studien hauptsächlich jüngere Patienten oder Patienten mittleren Alters teilnehmen, könnte die Nachbeobachtung von bis zu fünf Jahren (270-301 Studie) beziehungsweise eine Studiendauer von sieben Jahren (270-201 Studie) angesichts der Lebenserwartung der Patienten möglicherweise zu kurz sein, um einen Effekt verlässlich nachweisen zu können.

Patientenrelevanz

Laut einer Untersuchung aus dem Vereinigten Königreich ist die Sterblichkeit bei Patienten mit schwerer Hämophilie um das 2,69-Fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit schwerer Hämophilie beträgt 63 Jahre [27].

Entsprechend § 2 Absatz 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 Verbesserung der Lebensqualität“ [14]. Daher ist die Mortalität unmittelbar patientenrelevant.

Validität

Unerwünschte Ereignisse, mögliche Todesfälle eingeschlossen, werden in den Studien entsprechend der GCP-Verordnung und international gültiger Standards erfasst. Unerwünschte Ereignisse, die Todesfälle betrachten, sind unabhängig von subjektiven Einschätzungen. Somit ist die Erhebung des Endpunktes insgesamt als valide zu bewerten.

Morbidität

Annualisierte Blutungsrate (ABR)

Operationalisierung des Endpunkts

Die annualisierte Blutungsrate (ABR) beschreibt die Anzahl an Blutungen pro Jahr. Die Änderung der ABR der mit FVIII-Ersatztherapien behandelten Blutungen post-Infusion mit BMN 270 relativ zur ABR unter FVIII-Vortherapie ist ein sekundärer Endpunkt beider Studien, BMN 270-201 und 270-301. In der Studie 270-301 gilt der Zeitraum nach der exogenen FVIII-Prophylaxe (im Schnitt Woche 5) und Woche 52 als primärer Analysezeitraum und andere Zeiträume werden unterstützend dargestellt. In der Studie 270-201 ist kein primärer Analysezeitraum festgelegt.

Die Studie 270-301 teilt sich in zwei Kohorten auf. Dies sind zum einen Patienten, die direkt in die Studie aufgenommen werden, und zum anderen Patienten, die zuvor an der prospektiven, nicht interventionellen Studie (NIS) 270-902 teilgenommen haben und anschließend

in die Studie 270-301 übergehen (sogenannte „Rollover“-Patienten). Die „Rollover“-Patienten machen die Mehrheit der Teilnehmer der Studie 270-301 aus (112 von 134). Die Angaben zur ABR vor Studienbeginn stammen bei den Teilnehmern der Studie 270-201 und dem Subkollektiv der direkt in die Studie 270-301 eingeschlossenen Patienten aus den Krankenakten bzw. retrospektiven Angaben der Patienten. In der Studie 270-301 wurde die Qualität der Daten zur Krankenvorgeschichte über mindestens 12 Monate bereits vorab bei jedem einzelnen der direkt in die Studie aufgenommenen Patienten überprüft. In der NIS 270-902 werden prospektiv Daten zum Krankheitsverlauf, der Therapie, der Lebensqualität (Haemo-QoL-A und EQ-5D-5L), Aktivität und dem Berufsleben bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter kontinuierlicher FVIII-Prophylaxe erfasst. Diese prospektiv erhobenen Daten werden nach Abschluss der Studie für einen intra-individuellen Vergleich herangezogen. Die intra-individuellen Vergleiche waren bei beiden Studien prospektiv geplant.

Die Patienten beider BMN 270-Studien führen während der Studie ein Tagebuch, in das sie eventuelle Blutungsereignisse und FVIII-Therapien eintragen. Zusätzlich werden die Patienten zu jeder Visite hinsichtlich ihrer Blutungsereignisse und ihres FVIII-Verbrauchs befragt und diese Informationen werden elektronisch erfasst.

In der Studie 270-301 gelten diejenigen Blutungen als behandelt, die innerhalb von höchstens 72 Stunden mit Hämophilie-Therapien zur Behandlung einer Blutung behandelt werden (oder drei Kalendertage, wenn die Zeit nicht bekannt ist). Treten innerhalb von 24 Stunden verschiedene Blutungen oder auch Blutungen an unterschiedlichen Stellen auf, wird jede dieser Blutungen einzeln gezählt, vorausgesetzt, diese werden innerhalb von 72 Stunden behandelt. Zwei gleichartige Blutungen an derselben Stelle werden als eine behandelte Blutung gewertet, wenn das 72-Stunden-Zeitfenster eingehalten wird.

In der Studie 270-201 sind Blutungsereignisse als Blutungen oder damit einhergehende Symptome (oder auch mehrere, innerhalb eines Tages auftretende Blutungen) definiert, die den Einsatz von FVIII-Ersatztherapien erfordern. Zusätzlich werden die Kriterien der „Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase“, Unterausschuss FVIII/FIX, zur Operationalisierung des Endpunkts eingesetzt [28]. Danach gilt eine Blutung nur dann als behandelt, wenn dem Ereignis unmittelbar ein Medikamenteneintrag zur Behandlung eines Blutungsereignisses bei Hämophilie folgt, unabhängig davon, wieviel Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung vergangen ist (d. h. keine Blutung dazwischen). Ansonsten entspricht die Operationalisierung des Endpunkts derjenigen der Studie 270-301. In beiden Studien werden Blutungen bedingt durch Operationen und andere Eingriffe bei der Primäranalyse nicht berücksichtigt.

In beiden Studien werden die Blutungsraten getrennt nach Lokalisation (Zielgelenke oder Gelenke) oder Anlass (Spontanblutung oder traumatisch bedingt) ausgewertet. In der Studie 270-201 werden im Gegensatz zur Studie 270-301 Zielgelenksblutungen bei der Analyse aller behandelten Gelenkblutungen nicht berücksichtigt, sondern nur gesondert betrachtet.

Die Gesamtrate aller behandelten und unbehandelten Blutungen wird nur in Studie 270-301 erfasst und ist in der Studie 270-201 nicht als Endpunkt definiert.

Dargestellt werden folgende Blutungsendpunkte, soweit möglich im Vergleich zur Vortherapie unter FVIII-Prophylaxe (intra-individueller Vergleich):

- ABR behandelter Blutungen
- ABR behandelter Blutungen getrennt nach Gelenkblutungen, Spontanblutungen, traumatisch bedingten Blutungen und Lokalisation
- ABR aller Blutungen (nur 270-301)
- Anteil blutungsfreier Patienten

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Absatz 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 Verbesserung der Lebensqualität“ [14].

Einige Blutungen können bei Hämophilie lebensbedrohlich sein und bedürfen der sofortigen Intervention. Häufige Blutungen führen bei Hämophilie-Patienten langfristig zu schweren Muskel- und Gelenkschäden verbunden mit erheblichen Einschränkungen der Mobilität und zum Teil starken Schmerzen [16, 17]. Entsprechend der Querschnitts-Leitlinie der BÄK stellen die Verhütung von Blutungen sowie die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden bei Hämophilie zentrale Therapieziele dar. Ziel der vorbeugenden Dauerbehandlung mit FVIII-Ersatztherapien ist es, eine spätere Arthropathie zu vermeiden [5, 6]. Dies wird durch die Leitlinien des „European Haemophilia Therapy Standardisation Boards“ gestützt [29]. Die ABR erfasst klinisch relevante Blutungen und gilt als der wichtigste Surrogat für den langfristigen Erhalt der Gelenkfunktion [30]. Somit ist die ABR *per se* patientenrelevant.

Der G-BA hat bei früheren Nutzenbewertungen die ABR bei Hämophilie-Patienten als patientenrelevant eingestuft und dies während des Beratungsgesprächs bestätigt [31, 32]. Der G-BA stuft die Häufigkeit, Schwere und das Ausmaß von Blutungen (spontan oder traumatisch bedingt in Gelenke, Muskeln oder innere Organe), die ABR und den Anteil der blutungsfreien Patienten als patientenrelevant ein [32]. Das IQWiG stuft Blutungsendpunkte einschließlich schwere Blutungen in seinem „Rapid Report“ zur Therapie von Hämophilie-Patienten als patientenrelevant ein [23].

Validität des Endpunkts

Die EMA empfiehlt in ihrer Leitlinie zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus Humanplasma gewonnene Faktorpräparate, die Zahl der Blutungen, Zeit zwischen den Blutungen, sowie Anzahl der Behandlungen als maßgebliche Endpunkte, um die klinische Wirksamkeit einer Langzeitprophylaxe zu untersuchen [33].

Grundsätzlich gilt die ABR aus Sicht des G-BA bei Hämophilie als valider Morbiditätsendpunkt [31].

Gesundheitszustand der Patienten anhand der EQ-5D-5L-VAS

Operationalisierung des Endpunkts

Der European Quality of Life 5-dimension, 5-level (EQ-5D-5L) Fragebogen stellt einen Selbstbericht zum Gesundheitszustand dar [34]. Er besteht aus den fünf Domänen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen und Angst [34]. Eine Bewertung der Domänen erfolgt von 1 (keine Probleme oder Schmerzen) bis 5 (extreme Probleme/Schmerzen) [34]. Zusätzlich wird der Patient gebeten seinen Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) zu bewerten [34]. Ein Indexwert kann berechnet werden, indem die einzelnen Dimensionen gewichtet und von der Zahl 1 abgezogen werden [34]. Hohe Indexwerte entsprechen demnach einer besseren und niedrige Indexwerte einer schlechteren Lebensqualität. Die Gewichtung der einzelnen Domänen basiert auf einem länderspezifischen Werteset (EQ-VT), bei dem eine repräsentative Stichprobe der Allgemeinbevölkerung eines Landes dazu aufgefordert wurde, anhand eines standardisierten Protokolls die EQ-5D-Gesundheitszustände zu beurteilen [34]. Für Deutschland existiert ein EQ-VT aus dem Jahr 2018 [35].

Die Erhebung des Endpunkts findet in Studie 270-301 zu Baseline vor der Infusion von BMN 270 sowie in Woche 4, 12, 26 und 52 und nachfolgend halbjährlich beginnend mit Woche 78 statt. Der Endpunkt wurde in Studie 270-201 nicht erhoben.

Patientenrelevanz des Endpunkts

Entsprechend § 2 Absatz 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 Verbesserung der Lebensqualität“ [14].

Der G-BA stuft lediglich die VAS als patientenrelevant ein [32]. Das IQWiG stuft die VAS des EQ-5D bei Hämophilie-Patienten als patientenrelevant ein, da diese als generisches Instrument eine übergreifende Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Patienten ermöglicht [23]. Der G-BA hat während des Beratungsgesprächs bestätigt, dass die EQ-5D-5L VAS bei Patienten mit Hämophilie A patientenrelevant ist [32].

Die EQ-5D-5L VAS ist unmittelbar patientenrelevant, da sie den Gesundheitszustand aus Sicht der Patienten erfasst.

Validität des Endpunkts

Die EQ-5D VAS wird vom G-BA als valider Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen [31, 32].

Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)*Operationalisierung des Endpunkts*

Der WPAI+CIQ:HS-Fragebogen ist ein generisches Instrument, um krankheitsbedingte Ausfälle und Beeinträchtigungen bei der Arbeit und, falls zutreffend in der Schule, sowie im Alltag zu erfassen [36]. Das Instrument umfasst vier Subscores: Krankheitsbedingter Arbeitsausfall (Absentismus), verminderte Arbeitsleistung aufgrund gesundheitlicher Probleme (Präsentismus), Gesamtbeeinträchtigung der Arbeitsproduktivität (durch Absentismus und Präsentismus) und Beeinträchtigungen bei sonstigen (nicht beruflichen) Aktivitäten. Auf die Fragen zur Schule wird an dieser Stelle nicht eingegangen, da diese bei den Studienteilnehmern nicht von Relevanz sind. Die Fragen beziehen sich auf die letzten 7 Tage. Die Werte werden in Prozent berechnet. Dabei bedeuten höhere prozentuale Werte eine geringere Produktivität bzw. schwerwiegendere Beeinträchtigungen [37].

Für den Endpunkt werden die Einzelscores berichtet. Der Endpunkt wird in der Studie 270-301 zu Baseline vor der Infusion von BMN 270 sowie in Woche 4, 12, 26 und 52 und nachfolgend halbjährlich beginnend mit Woche 78 erhoben. Der Endpunkt wird in Studie 270-201 nicht erhoben.

Patientenrelevanz des Endpunkts

Entsprechend § 2 Absatz 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 Verbesserung der Lebensqualität“ [14].

Die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben ist eines der obersten Therapieziele bei Hämophilie-Patienten in Deutschland [5, 6]. Die „National Hemophilia Foundation“ kommt in ihrer Leitlinie zu dem Schluss, dass krankheitsbedingte Arbeits- oder Schulausfälle und die Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten von größerer Bedeutung sind als Blutungsereignisse [38]. Beeinträchtigungen des Patienten bei Alltagsaktivitäten z. B. bei der Selbstversorgung und Freizeitaktivitäten sind unmittelbar patientenrelevant. Auch krankheitsbedingte Arbeits- oder Schulausfälle belasten Hämophilie-Patienten und sind somit patientenrelevant.

Sowohl G-BA als auch IQWiG stufen die Domäne Beeinträchtigung der Aktivitäten bei Hämophilie-Patienten als patientenrelevant ein [39, 40].

Validität des Endpunkts

Der WPAI ist bei verschiedenen Krankheiten validiert [36, 37]. Bei dem WPAI handelt es sich um einen etablierten Fragebogen, welcher für verschiedene Erkrankungen zur Beurteilung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten herangezogen werden kann [37]. Der WPAI ist unter anderem auch bei jungen Erwachsenen (18-30 Jahren) mit

angeborenen Blutgerinnungsstörungen in einer Studie herangezogen worden. Auch der G-BA erkennt den WPAI als etabliertes Messinstrument an [41].

FVIII-Verbrauch

Operationalisierung des Endpunkts

Es wird in beiden Studien die annualisierte Rate des FVIII-Verbrauchs ausgedrückt als IE/kg KG / Jahr (AFU, *annual FVIII usage*, sekundärer Endpunkt) und Zahl der Infusionen / Jahr (annualisierte FVIII Infusionsrate, AFR) ausgewertet. Dabei entspricht 1 IE des Gerinnungsfaktors laut der Querschnitts-Leitlinie „der Messgröße „100%“ und ist definiert als diejenige Aktivität, die in 1 ml eines Plasmapools gesunder Spender enthalten ist“ [5, 6].

Die Patienten beider BMN 270-Studien führen während der Studie ein Tagebuch, in das sie eventuelle FVIII-Therapien eintragen. Zusätzlich werden die Patienten zu jeder Visite hinsichtlich ihres FVIII-Verbrauchs befragt und diese Information wird elektronisch erfasst.

Die Angaben zur FVIII-Vortherapie entstammen den zuvor für den Endpunkt Blutungsrate beschriebenen Quellen.

Dargestellt werden, soweit möglich, im Vergleich zur Vortherapie unter FVIII-Prophylaxe (intra-individueller Vergleich): Annualisierter Verbrauch (IE/kg KG) und annualisierte Infusionsrate von FVIII-Ersatztherapien.

Der Verbrauch ausgedrückt in IE/kg KG / Jahr wird lediglich unterstützend dargestellt, da es sich in beiden Studien um einen sekundären Endpunkt handelt.

Patientenrelevanz des Endpunkts

Entsprechend § 2 Absatz 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 Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [14].

Obwohl eine vorbeugende Behandlung mit Faktorpräparaten Blutungen verhindert, stellen die häufigen Infusionen sowohl für die Patienten selbst als auch deren Familien eine schwere Belastung dar [21]. Nach Angaben von Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe sind für die meisten Patienten die Wirksamkeit und die Häufigkeit der Infusionen gleichermaßen ausschlaggebend dafür, ob sie mit ihrer Therapie zufrieden sind. Das zu verabreichende Volumen der FVIII-Therapien scheint den Patienten weniger wichtig zu sein. Für viele der Patienten sind weniger Infusionen auch deshalb wichtig, weil die Venen akut und langfristig weniger geschädigt werden [42]. Andere Untersuchungen bestätigen, dass neben der Vermeidung von Blutungen, die Häufigkeit der Infusionen und die Teilnahme am aktiven Leben für viele Hämophilie-Patienten von zentraler Bedeutung sind [43, 44]. Die Zahl der zur Stillung einer Blutung oder zur Linderung der Symptome benötigten Faktorinfusionen ist ein Maß für den Erfolg einer Hämophilie-Behandlung [30].

Der G-BA stuft die langfristige Vermeidung der FVIII-Prophylaxe als patientenrelevant ein, wenn die Ergebnisse anderer patientenberichteter Endpunkte mindestens vergleichbar oder eine bessere Wirksamkeit zugunsten der Intervention zeigen. Nach dem G-BA-Beratungsgespräch können die Zahl der Injektionen und die annualisierte Infusionsrate patientenrelevante Endpunkte sein, vorausgesetzt, dies spiegelt sich in der Lebensqualität wider. Der G-BA stuft den FVIII-Verbrauch als nicht patientenrelevant ein [32].

Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingeschätzt, da die Zahl der Infusionen für Patienten mit Hämophilie ebenso wichtig zu sein scheint, wie die Wirksamkeit der FVIII-Ersatztherapie. Sollten die Patienten kaum mehr oder erheblich weniger FVIII-Therapien benötigen, sind ihnen ein weitgehend normales Leben und eine aktive Teilnahme am Leben möglich, was unmittelbar patientenrelevant ist. Zudem können die häufigen Infusionen akut und langfristig zu Venenschäden führen, was die Patienten belastet und daher patientenrelevant ist.

Validität des Endpunkts

Gemäß den Leitlinien zu rekombinanten und humanen, plasmatischen FVIII-Produkten der EMA sollte zur Bestimmung der Wirksamkeit von FVIII-Ersatztherapien der FVIII-Verbrauch ausgedrückt als Zahl der Infusionen sowie IE/kg KG pro Monat und Jahr und IE/kg KG je Ereignis (Prophylaxe, Bedarfsmedikation und Operationen) herangezogen werden. Der Verbrauch an FVIII-Präparaten ist somit ein klinischer Effektivitätsparameter und als solcher anerkannt [33].

hFVIII-Aktivität

Operationalisierung des Endpunkts

Die FVIII-Aktivität in IE/dl wird in beiden Studien unter Einsatz eines chromogenen und einstufigen Gerinnungstests gemessen. Dabei gilt definitionsgemäß die Hämophilie bei einer FVIII-Aktivität von <1 IE/dl als schwer, von 1-5 IE/dl als mittelschwer und von >5 IE/dl als mild [5, 6]. In der Studie 270-301 gilt der chromogene Assay als primär und in der Studie 270-201 gelten beide Testsysteme als gleichwertig. Zusätzlich wird in beiden Studien ein enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (ELISA) zur Messung des FVIII-Produkts eingesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie 270-301 ist die Änderung der FVIII-Aktivität über Woche 49-52 nach der Infusion von BMN 270 gegenüber Baseline, bestimmt anhand des chromogenen Assays. Die primären Wirksamkeitsendpunkte der Studie 270-201 sind zum einen der Responder/Non-Responder-Status, wobei ein Responder definiert ist als ein Proband mit einer medianen FVIII Aktivität von ≥ 5 IE/dl in Woche 13-16 nach der BMN 270-Infusion, und zum anderen die FVIII-Aktivität in Woche 13-16 nach der BMN 270-Infusion. Demnach unterscheidet sich der primäre Analysezeitraum zwischen den beiden Studien, bei beiden Studien sind jedoch weitere Analysezeitpunkte im SAP festgelegt.

In der Studie 270-301 wurde nachträglich eine primäre Responder-Analyse als primärer Endpunkt (beschränkt auf die Zulassung in den Vereinigte Staaten von Amerika[USA]) eingeführt. Dabei gelten Patienten dann als Responder, wenn deren FVIII-Aktivität zwischen Woche 49-52 unter Einsatz des chromogenen Assays auf mindestens 40 IE/dl ansteigt. Auch in der Studie 270-201 ist eine primäre Responder-Analyse vorgesehen, Responder sind in der Studie allerdings unterschiedlich definiert (mindestens 5 IE/dl während Woche 13-16 nach der Infusion). Zusätzliche Analysen werden unter Einsatz unterschiedlicher Responder-Definitionen sind in beiden Studien angestellt (z. B. mindestens 5, 15, und 40 IE/dl).

Folgende Endpunkte werden dargestellt:

- Änderung der FVIII-Aktivität ausgedrückt als Median über Woche 13-16 (nur 270-201, primärer Endpunkt), Woche 49-52 (in Studie 270-301), sowie zum Ende des ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften und sechsten Studienjahrs.
- Ansprechraten unter Einsatz folgender Schwellenwerte: Mindestens 5, 15 und 40 IE/dl FVIII

Bei FVIII-Aktivitäten über 5 IE/dl gilt die Hämophilie in Deutschland als mild und schwere Blutungen treten bei diesen Patienten meist nur nach Verletzungen und Operationen auf [5, 6, 16]. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie definiert als FVIII-Aktivität von weniger als 1 IE/dl [5, 6] entspricht ein Anstieg der FVIII-Aktivität auf 5 IE/dl oder höher einer Verbesserung um zwei Schweregrade von schwerer zu milder Hämophilie A. Nach Berechnungen treten bei Hämophilie A-Patienten mit einer FVIII-Restaktivität von mindestens 15 IE/dl praktisch keine Gelenkblutungen mehr auf [45]. Daher ist der Schwellenwert von 15 IE/dl wissenschaftlich gerechtfertigt. Das Responder-Kriterium von mindestens 40 IE/dl entspricht den Vorgaben der FDA [46]. Gemäß der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ (ISTH), Unterausschuss Wissenschaft und Standardisierung FVIII und FIX, und der „World Federation of Hemophilia“ (WFH) ist die Hämophilie mild, wenn die FVIII-Restaktivität über 5 IE/dl aber unter 40 IE/dl liegt bzw. zwischen mindestens 5 IE/dl und höchstens 40 IE/dl schwankt [17, 28]. Der Schwellenwert von 40 IE/dl ist somit ebenfalls wissenschaftlich begründet.

Gemäß FDA reicht eine 40 %ige Ansprechrate aus, um die Vorgaben der Leitlinie zu erfüllen (CSR 270-301).

Patientenrelevanz des Endpunkts

Entsprechend § 2 Absatz 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 Verbesserung der Lebensqualität“ [14].

Es besteht international ein Konsens (z. B. Leitlinien der WFH und der BÄK), dass das Auftreten spontaner Blutungen und deren Schwere bei Hämophilie-Patienten direkt von der Faktoraktivität abhängt [6, 16, 17].

Entsprechend der FVIII-Restaktivität wird die Hämophilie A gemäß der deutschen Querschnittsleitlinie der BÄK in drei Schweregrade aufgeteilt [5, 6]:

Schwer: Faktor-VIII-Restaktivität von <1 IE/dl, mit ausgeprägter Gerinnungsstörung. Diese Patienten neigen zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken; wiederholte Blutungen in dasselbe Gelenk haben langfristig die Zerstörung des Gelenks zur Folge (hämophile Arthropathie);

Mittelschwer: Restaktivität von ≥ 1 bis ≤ 5 IE/dl, die Spontanblutungen sind weniger häufig, bei Restaktivitäten >3 IE/dl treten Gelenkblutungen nur selten auf;

Mild: Faktor-VIII-Restaktivität von >5 IE/dl nach Definition der BÄK, beziehungsweise (FVIII: $5 - < 40$ IE/dl) nach Definition der WHF; Blutungsneigung oft nur bei Verletzungen und bei operativen Eingriffen [6, 16, 17].

Bereits eine oder zwei spontane Gelenkblutungen sind bei Patienten mit Hämophilie A langfristig mit Schädigungen der Gelenke verbunden [18]. Daher ist es bei Hämophilie-Patienten von enormer Wichtigkeit, dass ihre Faktorenspiegel möglichst nicht die kritischen Werte unterschreiten, um dadurch möglicherweise Langzeitschäden zu verhindern.

Da die Faktorspiegel bei Hämophilie-Patienten den Phänotyp abbilden und ein Übergang von z. B. schwerer zu mittelschwerer oder milder Hämophilie direkt messbar ist, ist die FVIII-Aktivität bei Gentherapien besser als primärer Endpunkt geeignet als der konventionelle Endpunkt ABR [47].

Die FVIII-Aktivität ist bei Hämophilie-Patienten ein Surrogat für das Auftreten von Blutungen, die langfristig zu dauerhaften Behinderungen führen können (siehe Abschnitt 4.5.4). Die FVIII-Aktivität kann daher der Nutzendimension Mortalität und dem zentralen Therapieziel Verhütung von Blutungen zugeordnet werden. Daher wird der Endpunkt als mittelbar patientenrelevant eingeschätzt.

Validität des Endpunkts

Studien bei Hämophilie-Patienten bestätigen den Zusammenhang zwischen niedrigen FVIII-Spiegeln und vermehrt auftretenden Blutungen und Gelenkblutungen [25, 45, 48]. Studien bei Hämophilie-Patienten unter FVIII-Prophylaxe zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der Zahl der gesamten Blutungen, der Gelenkblutungen und der Zeit, in welcher die FVIII-Spiegel unter den kritischen Wert von 1 IE/dl absinken [25, 48]. Bei Restaktivitäten zwischen 5 IE/dl und <40 IE/dl treten Spontanblutungen seltener und schwere Blutungen nur bei größeren Verletzungen oder operativen Eingriffen auf [16, 17]. Für Hämophilie-Patienten mit Faktorkonzentrationen über 15 IE/dl sind Spontanblutungen rar [16, 17]. Der Zusammenhang zwischen den FVIII-Spiegeln und der Blutungsfrequenz konnte für BMN 270 bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betätigt werden (siehe Abschnitt 4.5.4). Bei Patienten mit Hämophilie A sinkt die Anzahl der Gelenkblutungen mit jedem Anstieg der FVIII-Restaktivität um 1 IE/dl um 18 % [45].

Die EMA stuft in ihrer Leitlinie zu rekombinanten und humanen, plasmatischen FVIII-Produkten pharmakokinetische Daten als den wichtigsten Surrogatendparameter für die Wirksamkeit von neuen FVIII-Formulierungen ein [33]. Die EMA schätzt in ihrer Leitlinie zur Gentherapie die FVIII-Aktivität als klinisch sinnvollen und validierten Surrogatendpunkt bei Hämophilie ein [49]. Gemäß FDA ist eine Zulassung von Gentherapien bei Hämophilie-Patienten auf Basis der FVIII-Aktivität möglich, vorausgesetzt, dieser Ansatz wird gut begründet. Bei der FVIII-Aktivität handelt es sich um einen objektiven Endpunkt [50]. Die FVIII-Aktivität ist somit als klinischer Effektivitätsparameter anerkannt.

Das europäische Arzneibuch empfiehlt den chromogenen Assay zur Messung der Wirkstärke von FVIII-Produkten [33]. Die FDA weist in ihrer Leitlinie zu Gentherapien bei Hämophilie-Patienten auf mögliche Unterschiede zwischen den FVIII-Testsystemen sowie rekombinanten oder humanen Faktorpräparaten und endogen produziertem FVIII hin. Die FDA fordert diesbezüglich insbesondere dann weitergehende Untersuchungen, wenn die FVIII-Aktivität bei der Zulassung als Surrogatparameter eingesetzt wird und Blutungen auf Basis des FVIII-Werts behandelt werden [50].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Haemo-QoL-A

Operationalisierung des Endpunkts

Bei dem Haemo-QoL-A handelt es sich um ein Patienten-berichtetes krankheitsspezifisches Messinstrument.

Der Haemo-QoL-A-Fragebogen umfasst 41 Fragen, die sechs Domänen zugeordnet werden: Körperliche Funktionsfähigkeit, Selbstwert, Sorgen, Bedenken hinsichtlich der Blutungen und Behandlung, und emotionale Auswirkungen. Die Fragen werden anhand einer sechsstufigen Likert-Skala beantwortet (0 = niemals bis 5 = immer) und auf eine Skala von 0-100 transformiert. Dabei entsprechen höhere Werte einer besseren Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen [51].

Der Endpunkt wird in Studie 270-301 vor der Infusion von BMN 270 sowie in Woche 4, 12, 26 und 52 und nachfolgend halbjährlich beginnend mit Woche 78 erhoben. Der Endpunkt wird in Studie 270-201 zu Baseline, wöchentlich zwischen der ersten Woche und der vierten Woche, in Woche 16, Woche 28, Woche 52, sowie halbjährlich ab dem zweiten Studienjahr erhoben. Es werden der Gesamtscore und die Einzelscores berichtet.

Patientenrelevanz des Endpunkts

Entsprechend § 2 Absatz 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 Verringerung von Nebenwirkungen oder einer *Verbesserung der Lebensqualität*“ [14].

Die Lebensqualität von Hämophilie-Patienten ist zum Teil stark eingeschränkt, da es sich um eine chronisch verlaufende, oftmals schmerzhaft und teilweise sogar lebensbedrohliche Erkrankung handelt [29].

Gemäß IQWiG ist der Haemo-QoL-A-Fragebogen bei Hämophilie patientenrelevant [23]. Auch der G-BA stuft den Fragebogen bei Hämophilie-Patienten als patientenrelevant ein [31, 52].

Validität des Endpunkts

Der Haemo-QoL-A-Fragebogen ist bei Hämophilie-Patienten validiert [51, 53]. Es liegt zudem eine Publikation zur Validierung des Instruments bei Hämophilie-Patienten mit Gentherapie vor [20]. Nach einer systematischen Übersichtsarbeit zählt der Fragebogen zu den am besten geeigneten Instrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Hämophilie-Patienten [53]. Es liegen keine Informationen zur Responsivität des Haemo-QoL-A-Fragebogens vor [53]. Bei Männern mit schwerer Hämophilie A wurden unter Einsatz verteilungsbasierter Methoden minimal klinisch relevante Unterschiede (MID) von 5-7 bzw. 6-9 Punkten für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore bzw. die körperliche Funktionsfähigkeit berechnet [19].

Das IQWiG und der G-BA stufen den Haemo-QoL-A-Fragebogen als ein bei Hämophilie valides Messinstrument ein [23, 52].

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung des Endpunkts

Die unerwünschten Ereignisse (UEs) werden in den Studien standardisiert erfasst und nach dem „Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung“ (MedDRA) kodiert.

Vor der Infusion der Prüfpräparate werden lediglich schwerwiegende UEs (SUEs) bedingt durch studienspezifische Maßnahmen erfasst. Der Berichtszeitraum beginnt mit der Infusion von BMN 270 und endet nach etwa fünf (Studie 270-301) bzw. sieben (Studie 270-201) Jahren oder bei vorzeitigem Abbruch, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Auch über das Studienende hinaus sollen bestimmte SUEs wie Krebserkrankungen oder auch Schwangerschaften bei Partnerinnen von Studienteilnehmern dem Sponsor gemeldet werden, sofern sie bekannt werden.

Der Schweregrad der UEs wird anhand der „Kriterien zur Erfassung unerwünschter Ereignisse“ (CTCAE) des „National Cancer Institute“ bewertet (Version 4.03). Der Prüfplan der Studie 270-301 enthält entgegen der Studie 270-201 bestimmte Ausnahmeregelungen für Ereignisse, die nicht als UE zu bewerten sind wie z.B. Laborabweichungen bedingt durch die Grunderkrankung. Zudem sind die Kriterien, unter welchen Krankenhausaufenthalte nicht als SUEs zu bewerten sind, in der Studie 270-301 etwas weiter gefasst als in der Studie 270-201. Beiden Studien gemeinsam ist, dass Blutungsereignisse nicht als UE eingestuft werden, es sei

denn, sie sind schwerwiegend. Ein Abfall der FVIII-Aktivität wird nur dann als UE gewertet, wenn sich gleichzeitig auch die Symptomatik verschlechtert.

Folgende UEs sind in beiden Studien als UEs von besonderem Interesse (EOSI, „event of special interest“) vordefiniert: Transaminitis, Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion, Überempfindlichkeit, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, thromboembolische Ereignisse und Nachweis von FVIII-Hemmkörpern. Die Operationalisierung der EOSI ist in beiden Studien identisch und erfolgt standardisiert entsprechend vordefinierter MedDRA-Suchabfragen (siehe Tabelle 4-100).

Zur Untersuchung von FVIII-Hemmkörpern empfiehlt die EMA in der Leitlinie zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus Humanplasma gewonnene Faktorpräparate und die WFH den Bethesda-Test modifiziert nach Nijmegen [16, 33]. Dabei gelten Werte ab 0,6 Bethesda-Einheiten (BU) als niedrige Inhibitor-Titer und Werte oberhalb von 5 BU als hohe Titer [33]. Diesen Empfehlungen wurden in den BMN 270-Studien 270-201 und 270-301 entsprochen.

Es werden folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte berichtet:

- Inzidenz aller UEs
- UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind
- UEs getrennt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) nach MedDRA 24.0, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind
- UEs, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind
- Inzidenz von UEs getrennt nach Schwere (Grad 1, 2, 3, ≥ 3 , 4, 5)
- Inzidenz von Grad ≥ 3 UEs
- Grad ≥ 3 UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind
- Grad ≥ 3 UEs getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind
- Inzidenz von SUEs
- SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind
- SUEs getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % aufgetreten sind
- Inzidenz von UEs, die zum Studienabbruch führen und Dosisanpassungen

- Inzidenz von EOSI
- Inzidenz von EOSI getrennt nach Schwere (Grad 1, 2, 3, ≥ 3 , 4, 5) sowie SUEs

Zur Berechnung der Ergebnisse werden in den BMN 270-Studien Standardverfahren und -Software eingesetzt.

Patientenrelevanz des Endpunkts

Entsprechend § 2 Absatz 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 Verbesserung der Lebensqualität“ [14].

Das IQWiG stuft schwerwiegende UEs und Therapieabbrüche wegen UEs sowie spezifische unerwünschte Ereignisse (Hemmkörperbildung, insbesondere High-Responder, Thromboembolien, Infektionen der Kathetereinstichstelle, katheterassoziierte Thrombosen) bei behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie als patientenrelevant ein [23]. Für die EMA sind die Überwachung der Leberfunktion unter FVIII-Therapie mit pegylierten Produkten oder Gentherapie, thromboembolische Ereignisse, Krebserkrankungen und andere Spätfolgen sowie SUEs bedeutende Endpunkte bei Hämophilie-Patienten [49]. Laut EMA ist das Auftreten von FVIII-Hemmkörpern die weitaus wichtigste Komplikation bei der Behandlung von Hämophilie und stellt ein SUE dar [33]. Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird generell als patientenrelevant erachtet.

Validität des Endpunkts

Die UEs werden in den BMN 270-Studien nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet. Diese sind als valide anzusehen.

Der G-BA hat bei früheren Nutzenbewertungsverfahren die Bildung von Hemmkörpern zudem als validen Endpunkt für schwere Komplikationen der Hämophilie-Therapie eingestuft [31].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Studie 270-301

Der primäre Endpunkt der Studie 270-301 ist die Änderung der hFVIII-Aktivität in Woche 49-52 bezogen auf den Ausgangswert. Fehlende Werte werden durch das letzte 4-Wochen-Zeitfenster mit validen Werten ersetzt. Um den Einfluss fehlender Werte auf die Ergebnisse näher zu untersuchen, sind verschiedene Sensitivitätsanalysen vorgesehen wie z.B. keine Imputation und ein gemischtes Modell für Messwiederholungen (MMRM)-Modell.

Folgende Sensitivitätsanalysen sind gemäß Analyseplan für die Studie 270-301 prospektiv geplant [46]:

- Entsprechend der Primäranalyse, allerdings wird der Mittelwert über Woche 23-26 zur Berechnung herangezogen
- Entsprechend der Primäranalyse, allerdings berechnet auf Basis des Medians über Woche 23 bis zur letzten Erhebung

Für die Zulassung in den USA wurde entsprechend der Vorgaben der FDA die Ansprechrate (FVIII mindestens 40 IE/dl) als zusätzlicher primärer Endpunkt ausgewertet. Fehlen bei den Responder-Analysen für einzelne Patienten Werte, gelten diese bei der Primäranalyse als Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen haben.

Bei einer zusätzlichen Analyse wird die „*last observation carried forward*“ (LOCF)-Methode eingesetzt, um fehlende hFVIII-Werte während der 23igsten und 26igsten Woche zu ersetzen. Zur Imputation wird der Median des letzten 4-Wochen-Zeitfensters mit Messwerten herangezogen. Sollte dies Woche 1-4 betreffen, wird stattdessen der Ausgangswert für den fehlenden Wert eingesetzt.

Für den sekundären Endpunkt jährliche Rate behandlungsbedürftiger Blutungen wird als Sensitivitätsanalyse ein generalisiertes lineares gemischtes Modell unter der Annahme einer Negativ-Binomial-Verteilung eingesetzt. Um den Einfluss fehlender Werte zu untersuchen,

werden die Daten zusätzlich ohne Imputation ausgewertet und gegebenenfalls multiple Imputationsmethoden angewendet.

Die Sensitivitätsanalysen sind sinnvoll, um die Robustheit der primären Analysen und den Effekt fehlender Werte zu untersuchen.

Studie 270-201

Folgende Sensitivitätsanalysen sind gemäß SAP zur Analyse des primären Endpunkts vorgesehen oder möglich [55]:

- Analyse beschränkt auf protokollgemäß behandelte Patienten („per protocol“, PP, gegebenenfalls auch sekundäre Endpunkte)
- Mittelwert anstelle des Medians der FVIII-Aktivität, vorausgesetzt, mehrere Werte fallen in das entsprechende Zeitfenster

Die Sensitivitätsanalysen sind sinnvoll, um die Robustheit der primären Analyse zu überprüfen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Für eine belastbare Analyse von Subgruppeneffekten ist eine Mindestzahl an Patienten sowie Ereignissen erforderlich. Gemäß der „Allgemeine Methoden“ (Version 6.1) des IQWiGs sollten Subgruppenanalysen nur dann regelhaft in Betracht gezogen werden, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Ergebnissen mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [15].

Eine Auswertung nach Geschlecht ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet nicht möglich, da es sich um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung handelt und die überwiegende Mehrzahl der Hämophilie A-Patienten männlich ist. Eine Analyse getrennt nach Schweregrad der Erkrankung ist kaum möglich, da nur Patienten mit schwerer Hämophilie A an den zulassungsrelevanten BMN 270-Studien teilnehmen. Die Schwere der Erkrankung wird teilweise durch die *a priori* geplante Auswertung getrennt nach Patienten mit und ohne Zielgelenk abgedeckt. Da es sich bei der Hämophilie A um eine seltene Erkrankung handelt, nehmen an den Studien Zentren mit jeweils nur wenigen Patienten teil. Unter diesen Bedingungen kann es zu zufälligen Befunden kommen, die wenig belastbar sind. Daher sind Untersuchungen zu möglichen Zentrumsseffekten nicht prospektiv geplant (siehe unten Studie 270-301).

Das IQWiG zieht in seinem Rapid Report „Therapie von Hämophilie-Patienten“ Alter, Erkrankungsdauer und manifestierte Gelenkschäden als potenzielle Effektmodifikatoren von FVIII-Ersatztherapien in Betracht [23].

Studie 270-301

Folgende Subgruppenanalysen des primären und der sekundären Endpunkte sind laut SAP vorgesehen [46]:

- Alter bei Studieneinschluss: 18-29 Jahre vs. 30-50 Jahre vs. älter als 50 Jahre
- Ethnische Herkunft: Asien, Schwarz oder Afroamerikaner, Weiß oder Andere

- Region: Europa/Naher Osten, Nordamerika, Südamerika, Afrika, Asien, Australien
- Zielgelenk bei Studieneinschluss bekannt: Ja vs. Nein

Die Untersuchungen getrennt nach Alter entsprechen der Vorgabe des G-BA. In einer Studie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter Sekundärprophylaxe unterschied sich die ABR zwischen Patienten unter 30 Jahren und älteren Patienten (3,2 vs. 1,2), allerdings nicht signifikant [56]. Bei Patienten mit Hämophilie nimmt die Gelenkfunktion wie zu erwarten mit zunehmendem Alter ab [57]. Insgesamt erscheinen die gewählten Altersgrenzen begründet.

Bei der ethnischen Herkunft handelt es sich um einen Effektmodifikator, der routinemäßig in klinischen Studien untersucht wird.

Aus Sicht des IQWiGs können Gelenkschäden unter Umständen den Behandlungseffekt beeinflussen [23]. In einer Studie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter Sekundärprophylaxe schwankte die jährliche Blutungsrate in Abhängigkeit davon, ob die Patienten Zielgelenke aufwiesen oder nicht [56]. Daher ist die Untersuchung getrennt nach Zielgelenk sinnvoll.

Die vorliegenden Zwischenergebnisse zeigen eine hohe, nicht plausibel erklärbare Variabilität hinsichtlich des primären Endpunkts hFVIII-Aktivität. Daher wurden verschiedene *post hoc* Auswertungen vorgenommen, um den Zusammenhang zwischen der gemessenen FVIII-Aktivität und Patientencharakteristika zu Studienbeginn sowie anderer Faktoren zu untersuchen. Dabei wurden zur Analyse der FVIII-Aktivität Trennwerte von <5, 5 bis <20, 20 bis <40, 40 bis <60 und ≥ 60 IE/dl eingesetzt.

Es wurden die folgenden Baseline- und Patienten-Charakteristika untersucht:

- Alter (≥ 18 bis <30, ≥ 30 bis <50, ≥ 50 Jahre)
- Gewicht (<60, 60 bis <80, 80 bis <100, ≥ 100 kg)
- Ethnische Herkunft: Asien, Schwarz oder Afroamerikaner, Weiß, Andere
- Studienzentren
- Dauer und Art der Begleitbehandlung getrennt für nichtsteroidale Antiphlogistika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, bekanntermaßen hepatotoxische Arzneimittel gemäß LiverTox (Kategorie A, B sowie A plus B) [58], und Paracetamol
- FVIII-Genotyp: Intron-22-Inversion, keine Intron-22-Inversion
- Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-Genotyp
- Von Willebrand-Faktor (vWF): <40, 40 bis <60, ≥ 60

- Art der FVIII-Prophylaxe: Ohne B-Domäne, verkürzte B-Domäne, veränderte B-Domäne, B-Domäne unverändert, gemischt
- Art der FVIII-Ersatztherapie: Gewonnen aus Plasma, konventionelle oder retardierte Formulierung, gemischt
- Dauer der Behandlung mit BMN 270
- Aktivität der Kreatinkinase und ALT zu Studienbeginn
- Hepatitis B oder C aus der Anamnese bekannt: Ja, Nein
- Zeitraum zwischen Studienbeginn und Einleitung von Corticosteroiden

Da es sich um *post hoc* Analysen handelt, die methodisch kritisch bewertet werden, wird auf eine Begründung der jeweiligen Trennwerte verzichtet.

Zusätzlich wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen anderen FVIII-Parametern (Spitzenaktivität sowie Tal Spiegel zwischen Woche 0 und 26) und intrinsischen oder extrinsischen Faktoren geben könnte. Bei den intrinsischen und extrinsischen Faktoren handelte es um verschiedene Baseline-Variablen (Alter, ethnische Herkunft, Gewicht, Body-Mass-Index, jährliche Blutungsrate und FVIII-Verbrauch, Hepatitis B oder C aus der Krankengeschichte bekannt, Länder sowie ALT, und Keratinphosphokinase) und die vWF-Spiegel gemittelt über Woche 13-26. Zur Analyse wurde ein Regressionsmodell eingesetzt.

Aus der Literatur ist bekannt, dass es unter AAV-Gentherapien zu asymptomatisch erhöhten Leberwerten kommen kann, die auf Corticosteroide in der Regel gut ansprechen. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass erhöhte ALT-Werte bei Hämophilie-Patienten mit niedrigeren Spiegeln des fehlenden Faktors einhergehen und Corticosteroide diesen Abfall teilweise abfangen können [59]. In der Studie 270-301 dürfen Corticosteroide nach festgelegten Kriterien bei Auftreten erhöhter ALT-Werte therapeutisch eingesetzt werden. Aus diesem Grund wurden verschiedene *post hoc* Auswertungen vorgenommen, um einen möglichen Zusammenhang zwischen den ALT-Werten, der FVIII-Aktivität und dem Einsatz von Corticosteroiden näher zu untersuchen. Diese Untersuchungen hatten zum Ziel, den Einsatz von Corticosteroiden nach BMN 270-Infusion zu optimieren, um einerseits einen Anstieg der Leberenzyme zu verhindern oder abzumildern und andererseits den damit einhergehenden Abfall der FVIII-Spiegel möglichst abzuschwächen oder bestenfalls abzufangen.

Post hoc Analysen besitzen grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotential [60]. *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene sind kritisch zu bewerten und stellen keine methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese dar. Dennoch kann es in Einzelfällen notwendig werden, auch die Ergebnisse von *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen einzubeziehen [15]. Da es sich um *post hoc* Auswertungen handelt und die Ergebnisse bei der derzeitigen Datenlage nicht belastbar sind, werden diese nicht detailliert dargestellt.

Es sind keine Heterogenitäts- oder Interaktionstests geplant.

Studie 270-201

Folgende Subgruppenanalysen sind gemäß SAP geplant [55]:

- Vorbehandlung mit FVII-Ersatztherapien: Anlassbezogen vs. Routine-Prophylaxe
- Alter: 18-29 Jahre vs. 30-50 Jahre vs. älter als 50 Jahre
- Ethnische Herkunft
- Zielgelenk bekannt: Ja vs. Nein

Eine Untersuchung nach Art der Vorbehandlung ist sinnvoll, da an der Studie 270-201 im Unterschied zu der Studie 270-301 unter bestimmten Voraussetzungen auch Patienten teilnehmen dürfen, die FVIII-Ersatztherapien zuvor lediglich anlassbezogen eingesetzt hatten. Eine Begründung der übrigen Subgruppenmerkmale ist oben angegeben.

Da die FVIII-Aktivität auch in der Studie 270-201 sehr stark zwischen den Patienten schwankte, wurden diverse *post hoc* Auswertungen durchgeführt, um Hinweise zu erhalten, was dieser Variabilität zugrunde liegen könnte. Die untersuchten Faktoren entsprechen den oben Beschriebenen mit Ausnahme von vWF und der Kreatinkinase-Aktivität, die in der Studie 270-301 zusätzlich untersucht wurden. In zusätzlichen *post hoc* Analysen wurde der Zusammenhang zwischen erhöhten ALT-Werten, dem Einsatz von Corticosteroiden und der FVIII-Aktivität untersucht (CSR Kapitel 11.4.1.2[61]).

Da in der Studie 270-201 lediglich 7 Patienten mit BMN 270 in der zugelassenen Dosierung behandelt wurden, liefern die geplanten Subgruppenanalysen aus den bereits oben genannten Gründen keine belastbaren Ergebnisse. Auf die Darstellung der statistischen Methoden wird daher verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-

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

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

Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potenziellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

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

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

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

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

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

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

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

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind im Rahmen der Nutzenbewertung nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

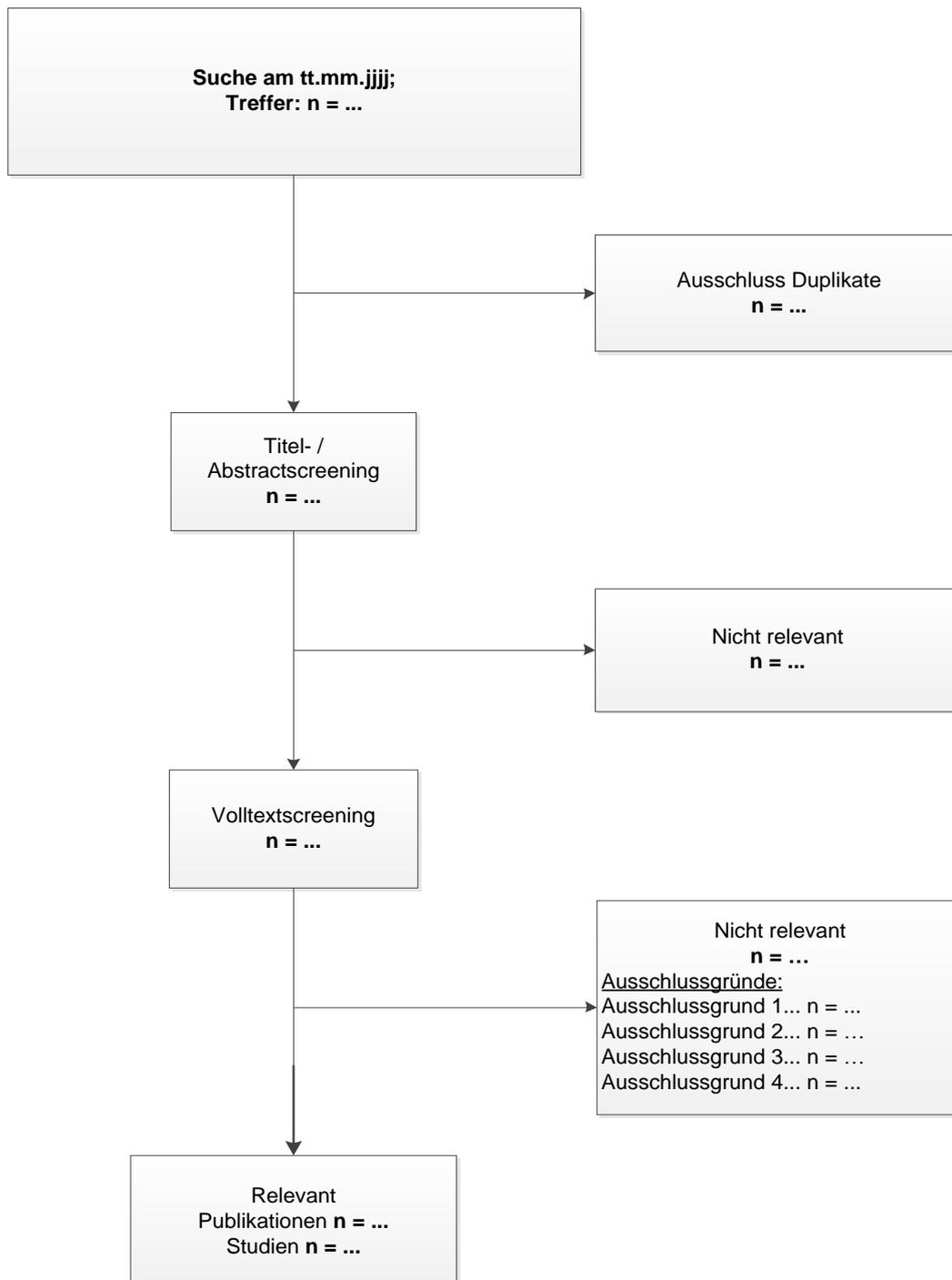


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			
Nicht zutreffend.				

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
Nicht zutreffend				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen [62] sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE [63],

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine

Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

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

Nicht zutreffend. Bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der die Zulassung begründenden Studien bewertet [9].

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
270-201	ja	ja	laufend	Bis zu 7 Jahre (Datenschnitt 29.03.2022: ≥ 6 Jahre)	6E12 vg/kg KG BMN 270 2E13 vg/kg KG BMN 270 6E13 vg/kg KG BMN 270 4E13 vg/kg KG BMN 270
270-203	ja	ja	laufend	Bis zu 5 Jahre	6E13 vg/kg KG BMN 270
270-205	nein	ja	laufend	Bis zu 5 Jahre	6E13 vg/kg KG BMN 270
270-301	ja	ja	laufend	Bis zu 5 Jahre (Datenschnitt 15.11.2021: ≥ 2 Jahre)	6E13 vg/kg KG BMN 270
270-302	ja	ja	laufend	Bis zu 5 Jahre	4E13 vg/kg KG BMN 270
270-303	nein	ja	laufend	Bis zu 5 Jahre	6E13 vg/kg KG BMN 270 mit prophylaktischen Corticosteroiden

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 08.09.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
270-203	Population beinhaltet nur Patienten, die anti-AAV5-Antikörper aufweisen. Dies ist nicht von der Zulassung umfasst.
270-205	Population beinhaltet nur Patienten, die FVIII-Inhibitoren oder anti-FVIII-Antikörper aufweisen. Dies ist nicht von der Zulassung umfasst.
270-302	Dosierung nicht gemäß Fachinformation.
270-303	Intervention

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

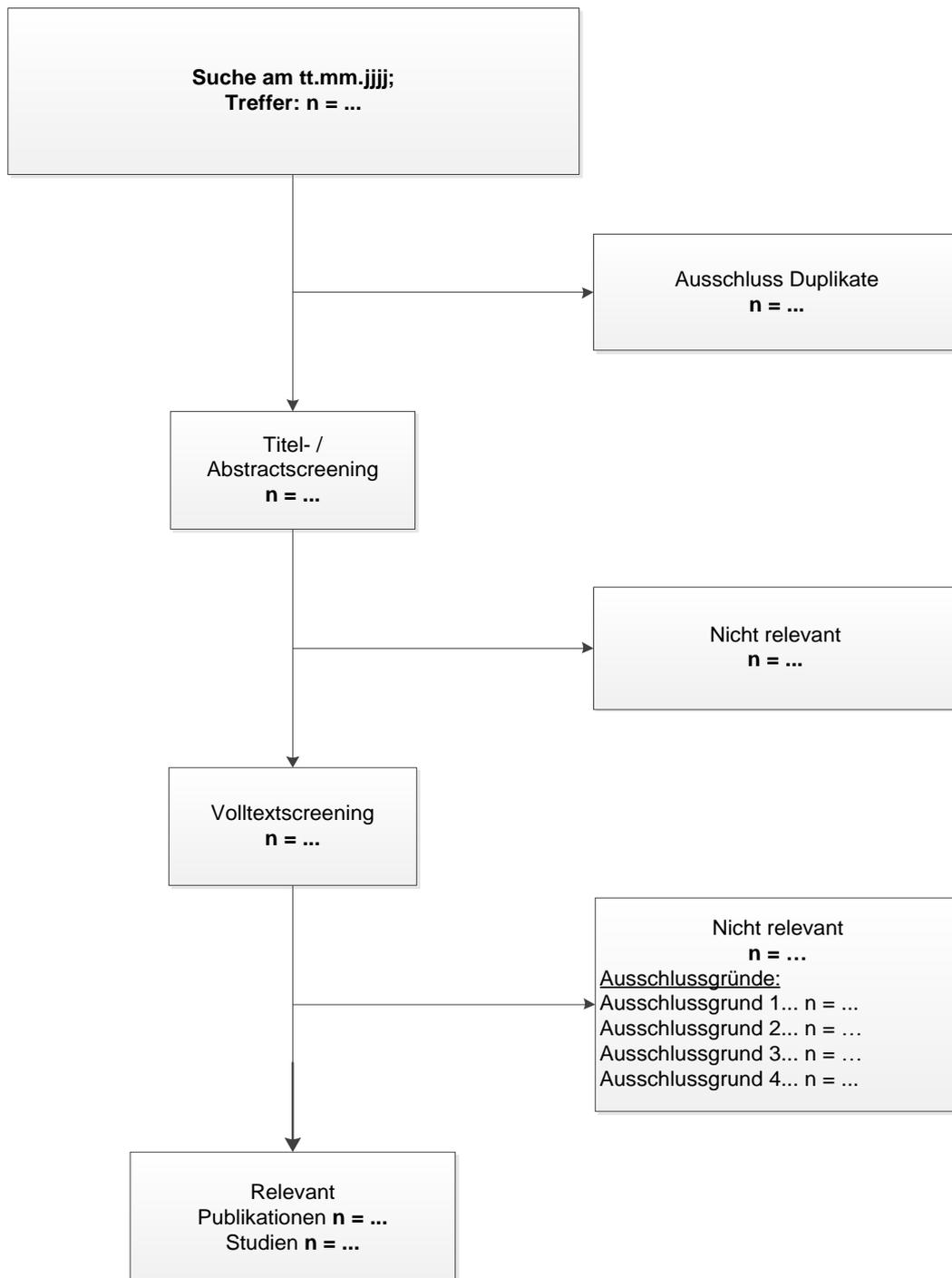


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend, da sich Aussagen zum Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden aus den die Zulassung begründenden Studien ableiten [9].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			
Nicht zutreffend.				

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
Nicht zutreffend				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel BMN 270						
270-201	ja	ja	nein	ja [61, 64-66]	ja [67-70]	ja [20, 22, 71-74]
270-301 ^e	ja	ja	nein	ja [75-77]	ja [78-81]	ja [20, 73, 82]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Studie 270-301 beinhaltet sowohl direkt eingeschlossene Patienten und als auch Patienten, die von Studie 270-902 in die Studie 270-301 übergangen (Rollover-Patienten). Die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie 270-902 sind in den Auswertungen der Rollover-Patienten der Studie 270-301 enthalten.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
270-301	Einarmige, offene Studie, intra-individueller Vergleich für einzelne Endpunkte (Prä-Post-Vergleich)	Erwachsene Männer mit schwerer, durch die Anamnese bestätigter Hämophilie A und FVIII-Restaktivität (≤ 1 IE/dl), mindestens 12-monatige FVIII-Prophylaxe vor Studienbeginn, gute Dokumentation der Blutungsereignisse und des FVIII-Verbrauchs im Vorjahr, mindestens 150-tägige Exposition gegenüber FVIII-Konzentraten oder -Kryo-präzipitaten, FVIII-Hemmkörper anamnestisch nicht bekannt und bestätigt durch Bethesda-Test, negativ getestet auf Antikörper gegen das AAV5-Kapsid, negativ für akute Infektionen, HIV-negativ ab Protokoll-Amendment 3	BMN 270 in einer Dosis von 6E13 vg/kg KG i.v. (134 Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts mit BMN 270 behandelt)	Vor Studieneinschluss standen die Patienten unter FVIII-Prophylaxe (mindestens 12 Monate). Einmalige BMN 270-Infusion Datenschnitt: 15.11.2022 (Mindestens Woche 104 nach BMN 270-Infusion bei allen Patienten) Nachbeobachtung: Bis zu fünf Jahre	Studienbeginn: 19.12.2017 Die Studie dauert noch an. 48 Studienzentren in: USA (n=14), Brasilien (n=5), Deutschland (n=2), Belgien (n=1), Frankreich (n=2), Israel (n=1), Italien (n=1), Spanien (n=2), UK (N=8) Südkorea (n=1), Taiwan (n=5), Südafrika (n=1), Australien (n=5)	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none">• Änderung der FVIII-Aktivität (in Woche 49-52) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none">• Veränderung des annualisierten Verbrauchs (IE/kg) der exogenen FVIII-Ersatztherapie• Veränderung der annualisierten Anzahl von Blutungsepisoden, die eine exogene FVIII-Ersatzbehandlung benötigen <u>Tertiäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none">• HAEMO-QoL-Fragebogen• EQ-5D-5L• „Haemophilia Activities List (HAL)“• „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Impairment Questions: Hemophilia Specific“ Fragebogen <u>Sicherheit</u> • UEs inklusive vordefinierter UEs von besonderem Interesse
270-201	Offene Dosis-Eskalations-Studie, 4 Dosisgruppen, intra-individueller Vergleich für einzelne Endpunkte (Prä-Post-Vergleich)	Erwachsene Männer mit schwerer, durch die Anamnese bestätigter Hämophilie A und einer FVIII-Restaktivität von höchstens 1 IE/dl; mindestens 150-tägige Exposition gegenüber FVIII-Konzentraten oder -Kryopräzipitaten; mindestens 12 Vorjahresblutungen bei Patienten, die FVIII anlassbezogen einsetzen; FVIII-Hemmkörper anamnestisch nicht bekannt und durch Bethesda-Test bestätigt, negativ getestet auf Antikörper gegen das AAV5-Kapsid, negativ für akute Infektionen, HIV-negativ	BMN 270 i.v. in Dosierungen (vg/kg KG) von: 6E12 (n=1) 2E13 (n=1) 6E13 (n=7) 4E13 (n=6)	Vor Studieneinschluss standen die Patienten unter FVIII-Prophylaxe (kontinuierlich oder anlassbezogen) Einmalige BMN 270-Infusion Datenschnitt: 29.03.2022 Die Studiendaten werden in regelmäßigen Abständen zur Überprüfung durch BioMarin zusammengefasst. Nachbeobachtung: Bis zu sieben Jahre	Studienbeginn: 29.07.2015 Die Studie dauert noch an. 6 Studienzentren in UK: Basingstoke and North Hampshire Hospital, Queen Elizabeth Hospital Birmingham, Addenbrooke's Hospital, St. Thomas' Hospital, The Royal London Hospital, University Hospital Southampton NHS	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Anteil derjenigen Patienten, die auf die Therapie in Woche 13-16 ansprechen, definiert als FVIII ≥ 5 IE/dl gemessen im chromogenen Assay und einstufigen Gerinnungstest • Mediane FVIII-Aktivität während Woche 13-16 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Jährliche Blutungsrate • Jahresbedarf an FVIII-Ersatztherapien, ausgedrückt als IE/kg KG/Jahr sowie Zahl der Infusionen/Jahr <u>Gesundheitsbezogene</u>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Foundation Trust	<u>Lebensqualität:</u> - Haemo-QoL-A- Fragebogen <u>Sicherheit</u> - UEs inklusive vordefinierter UEs von besonderem Interesse
dl: Deziliter, EQ-5D-5L: EuroQoL, 5 Dimensionen, 5 Level, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, HAL: Haemophilia Activities List, hTVIII: Humaner Gerinnungsfaktor VIII, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, IE: Internationale Einheit(en), kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, QoL: Lebensqualität (quality of life), UE: Unerwünschtes Ereignis, UK: United Kingdom, USA: Vereinigte Staaten von Amerika, vg: Vektorgenome.						

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BMN 270	FVIII-Prophylaxe	Vor- und Begleitbehandlung
270-301 ¹	6E13 vg/kg KG als einmalige i.v. Infusion unter sorgfältiger Überwachung	FVIII-Vortherapie zur Blutungsprophylaxe nach üblichen Therapiestandards	<p><u>Vorbehandlung:</u> Alle Patienten wurden bei Studieneinschluss protokollgemäß prophylaktisch mit FVIII-Ersatztherapien behandelt. Keiner der Patienten setzte FVIII-Präparate nur bei Bedarf ein. Entsprechend Prüfplan lagen Daten zur Vorbehandlung über mindestens 12 Monate vor.</p> <p><u>Begleitmedikation:</u> Die FVIII-Prophylaxe wurde etwa 4 Wochen nach der BMN 270-Infusion abgesetzt und ab diesem Zeitpunkt nur noch bei Bedarf eingesetzt.</p> <p>Nicht zulässige Begleitmedikationen: Andere Prüfpräparate, systemische Immunsuppressiva ausgenommen Corticosteroide, Emicizumab, Fitusiran, Concizumab, Efavirenz, Lamivudin.</p> <p>79,1 % (ITT) der Patienten erhielten Corticosteroide (82,1 % der Rollover-Patienten und 63,6 % der direkt eingeschlossenen Patienten) therapeutisch bei erhöhten ALT-Werten. Der Prüfplan enthält klare Vorgaben hinsichtlich der Corticosteroidtherapie.</p> <p>Die Patienten sollten 30 Tage vor Studienbeginn und während der ersten 52 Wochen keinen Alkohol konsumieren, keine pflanzlichen und natürlichen Heilmittel, Nahrungsergänzungsmittel sowie potenziell hepatotoxische Medikamente einnehmen und Impfungen möglichst aussetzen (insbesondere während der ersten 26 Wochen).</p>
270-201	6E12, 2E13, 6E13 oder 4E13 vg/kg KG i.v. als einmalige Infusion unter sorgfältiger Überwachung	FVIII-Vortherapie zur Blutungsprophylaxe (kontinuierlich oder anlassbezogen) nach üblichen Therapiestandards	<p><u>Vorbehandlung</u> Insgesamt 14 der 15 Patienten (93,3 %) setzten FVIII-Ersatztherapien vor Studienbeginn kontinuierlich zur Prophylaxe ein und ein Patient der 6E13-Kohorte nur bei Bedarf.</p> <p><u>Begleitbehandlung</u> Die Patienten setzten die FVIII-Prophylaxe oder Bedarfstherapie bis zum Tag der BMN 270-Infusion fort.</p> <p>Nicht zulässige Begleitmedikationen: Lebendimpfungen, systemische Immunsuppressiva, mit Gültigkeit von Amendment 7: Emicizumab, Fitusiran,</p>

	<p>Concizumab, Efavirenz und Lamivudin Auf Arzneimittel, die hauptsächlich hepatisch metabolisiert werden (z. B. Paracetamol), und Alkohol sollen wenn möglich während der ersten 52 Wochen verzichtet werden. Dies gilt in besonderem Maß für die letzten 48 Stunden vor den planmäßigen Laboruntersuchungen.</p>
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, i.v.: Intravenös, ITT: Intention to treat, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, mITT: Modifiziertes intention to treat, vg: Vektorgenome</p> <p>¹ Die Studie umfasst zwei Kohorten. Der größere Teil der Patienten hat zuvor an der prospektiven Beobachtungsstudie 270-902 teilgenommen und geht anschließend in die Interventionsstudie 270-301 über (sogenannte „Rollover“-Patienten). Davon sind bislang lediglich 10 Patienten mit BMN 270 behandelt worden und es ist eine getrennte Auswertung der beiden Kohorten vorgesehen. Die restlichen Patienten werden direkt in die Studie 270-301 aufgenommen, vorausgesetzt, es liegen detaillierte Angaben zur Krankenvorgeschichte über mindestens 12 Monate vor.</p>	

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen

Charakteristikum	Studie 270-301				Studie 270-201
	ITT (n= 134)	mITT ¹ (n=132)	„Rollover“- Patienten aus NIS 902 (n=112)	Direkt eingeschlossene Patienten (22)	BMN 270 6E13 vg/kg (n=7)
Alter (Jahre) – Mittelwert (SD)	31,7 (10,3)	31,4 (10,1)	31,8 (10,6)	30,9 (8,7)	30,4 (5,8)
≥18 bis <30 Jahre – n (%)	65 (48,5)	65 (49,2)	54 (48,2)	11 (50,0)	3 (42,9)
30 bis <50 Jahre – n (%)	56 (41,8)	55 (41,7)	46 (41,1)	10 (45,5)	4 (57,1)
≥50 Jahre – n (%)	13 (9,7)	12 (9,1)	12 (10,7)	1 (4,5)	0
≥65 Jahre – n (%)	1 (0,7)	1 (0,8)	1 (0,9)	0	0
Geschlecht – n (%)					
Männlich	134 (100,0)	132 (100,0)	112 (100,0)	22 (100,0)	7 (100)
Weiblich	0	0	0	0	0
Ethnische Zugehörigkeit – n (%)					
Asien	19 (14,2)	19 (14,4)	17 (15,2)	2 (9,1)	1 (14,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	15 (11,2)	15 (11,4)	14 (12,5)	1 (4,5)	0
Einheimischer Hawaiianer oder anderer Pazifik-Insulaner	1 (0,7)	1 (0,8)	1 (0,9)	0	0
Weiß	96 (71,6)	94 (71,2)	78 (69,6)	18 (81,8)	6 (85,7)
Angabe fehlend	3 (2,2)	3 (2,3)	2 (1,8)	1 (4,5)	0
Zeit seit Hämophilie A-Diagnose (Jahre) – Mittelwert (SD)	30,10 (8,88)	29,74 (8,51)	29,94 (8,87)	31,13 (9,19)	30,6 (6,1)
Patienten mit Zielgelenk – n (%)					
0	97 (72,4)	95 (72,0)	82 (73,2)	15 (68,2)	1 (14,3)
1	17 (12,7)	17 (12,9)	13 (11,6)	4 (18,2)	3 (42,9)
2	9 (6,7)	9 (6,8)	9 (8,0)	0	2 (28,6)
3	8 (6,0)	8 (6,1)	6 (5,4)	2 (9,1)	1 (14,3)
>3	3 (2,2)	3 (2,3)	2 (1,8)	1 (4,5)	1 (14,3)

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

Charakteristikum	Studie 270-301				Studie 270-201
	ITT (n= 134)	mITT ¹ (n=132)	„Rollover“- Patienten aus NIS 902 (n=112)	Direkt eingeschlossene Patienten (22)	BMN 270 6E13 vg/kg (n=7)
Patienten mit Zielgelenk – n (%)					n=6
Knöchel	23 (62,2)	23 (62,2)	17 (56,7)	6 (85,7)	4 (66,7)
Knie	8 (21,6)	8 (21,6)	6 (20,0)	2 (28,6)	3 (50,0)
Ellbogen	22 (59,5)	22 (59,5)	20 (66,7)	2 (28,6)	2 (33,3)
Schulter	2 (5,4)	2 (5,4)	2 (6,7)	0	0
Hüfte	1 (2,7)	1 (2,7)	1 (3,3)	0	0
FVIII-Aktivität (IE/dl) – Mittelwert (SD), chromogen unter FVIII- Prophylaxe	12,54 (22,71)	12,64 (22,86)	13,01 (23,74)	10,15 (16,74)	15,43 (20,75)
<i>FVIII</i> -Genotyp – n (%)					Keine Angabe
Intron 22 Inversion	57 (42,5)	55 (41,7)	49 (43,8)	8 (36,4)	
Keine Intron 22 Inversion	73 (54,5)	73 (55,3)	60 (53,6)	13 (59,1)	
Angabe fehlend	4 (3,0)	4 (3,0)	3 (2,7)	1 (4,5)	
Notwendigkeit ambulanter Mittel – n (%)					
Ja	57 (42,5)	55 (41,7)	49 (43,8)	8 (36,4)	0
Nein	73 (54,5)	73 (55,3)	60 (53,6)	13 (59,1)	7 (100,0)
Angabe fehlend	4 (3,0)	4 (3,0)	3 (2,7)	1 (4,5)	0
<i>Vorgeschichte</i>					
Dauer der Vorbeobachtung (Monate) – Mittelwert (SD) ²	9,15 (2,63)	9,09 (2,61)	8,38 (2,16)	13,02 (0,35)	13,46 (0,83)
Lebererkrankungs-Historie – n (%)	9 (6,7)	8 (6,1)	7 (6,3)	2 (9,1)	0
Hepatitis B-Historie – n (%)	20 (14,9)	18 (13,6)	17 (15,2)	3 (13,6)	0
Hepatitis C-Historie – n (%)	41 (30,6)	39 (29,5)	33 (29,5)	8 (36,4)	2 (28,6)
HIV-Historie – n (%)	2 (1,5)	0	0	2 (9,1)	0

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

Charakteristikum	Studie 270-301				Studie 270-201
	ITT (n= 134)	mITT ¹ (n=132)	„Rollover“- Patienten aus NIS 902 (n=112)	Direkt eingeschlossene Patienten (22)	BMN 270 6E13 vg/kg (n=7)
Arthropathie – n (%)	23 (17,2)	22 (16,7)	21 (18,8)	2 (9,1)	0
Hämophile Arthropathie – (%)	57 (42,5)	56 (42,4)	46 (41,1)	11 (50,0)	4 (57,1)
FVIII-Prophylaxe – n (%)	134 (100,0)	132 (100,0)	112 (100,0)	22 (100,0)	6 (85,7)
FVIII nach Bedarf – n (%)	0	0	0	0	1 (14,3)
Nachweis von FVIII-Hemmkörpern – n (%)					
Ja	1 (0,7) ³	1 (0,8) ³	1 (0,9) ³	0	0
Nein	133 (99,3)	131 (99,2)	111 (99,1)	22 (100,0)	7 (100)
Jährlicher Verbrauch an FVIII (IE/kg KG/Jahr) – Mittelwert (SD) ²	4113,69 (1738,92)	4111,48 (1747,7)	3961,17 (1751,47)	4890,17 (1476,70)	4444,48 (1969,50)
Jährlicher Verbrauch an FVIII (Infusionen/Jahr) – Mittelwert (SD) ²	137,55 (57,04)	138,13 (57,23)	135,87 (51,99)	146,12 (78,91)	120,12 (45,94)
Behandelte Blutungen/Jahr – Mittelwert (SD) ²	5,42 (9,96)	5,43 (10,04)	4,83 (6,47)	8,41 (19,90)	17,57 (14,71)
Keine Blutungen im Vorjahr	43 (32,1)	43 (32,6)	36 (32,1)	7 (31,8)	1 (14,3)
>0 bis 4	42 (31,3)	41 (31,1)	33 (29,5)	9 (40,9)	1 (14,3)
>4 bis 10	29 (21,6)	28 (21,2)	28 (25,0)	1 (4,5)	1 (14,3)
>10	20 (14,9)	20 (15,2)	15 (13,4)	5 (22,7)	4 (57,1)
Keine Angabe	0	0	0	0	0

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

Charakteristikum	Studie 270-301				Studie 270-201
	ITT (n= 134)	mITT ¹ (n=132)	„Rollover“- Patienten aus NIS 902 (n=112)	Direkt eingeschlossene Patienten (22)	BMN 270 6E13 vg/kg (n=7)
Alle Blutungen/Jahr – Mittelwert (SD) ¹	5,97 (11,06)	6,00 (11,14)	5,36 (6,93)	9,09 (22,55)	Keine Angabe
Keine Blutungen im Vorjahr	41 (30,6)	41 (31,1)	34 (30,4)	7 (31,8)	
>0 bis 4	40 (29,9)	39 (29,5)	31 (27,7)	9 (40,9)	
>4 bis 10	31 (23,1)	30 (22,7)	30 (26,8)	1 (4,5)	
>10	22 (16,4)	22 (16,7)	17 (15,2)	5 (22,7)	
Keine Angabe					
<p>dl: Deziliter, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, HIV: humanes Immundefizienzvirus, IE: internationale Einheit, ITT: intention-to-treat, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, mITT: modifizierte ITT, n: Anzahl, NIS: nicht interventionelle Studie, SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenom</p> <p>¹ mITT: Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten</p> <p>² 270-301: Dauer der Erhebungszeiträume für 6-monatige Baseline-Werte</p> <p>³ Ein Patient wurde an Tag -70 mittels Bethesda-Test positiv auf anti-FVIII-Antikörper (Inhibitor) getestet und wies einen Titer von 1,4 Bethesda-Einheiten auf. Nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt wurde festgestellt, dass der Patient keine vorherigen Bethesda-Titer aufwies. Eine erneute Testung mittels Smart Re-Screening Protokoll an Tag -28 bestätigte, dass der Patient negativ (<0,6 Bethesda Einheiten) ist. Im Anschluss an den zweiten, negativen Test wurde vom behandelnden Arzt festgestellt, dass die FVIII-Halbwertszeit normal und konsistent zu früheren Messungen des Patienten ist.</p> <p>Quellen:</p> <p>Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: 14.1.4, 14.1.5, 14.1.6</p> <p>Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.1.4, 14.1.5, 14.1.6</p>					

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

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

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021) und Studie 270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)

Das Design der Studien ist in Tabelle 4-122 (270-301) und Tabelle 4-123 (270-201) gemäß TREND-Statement detailliert beschrieben.

Sofern nicht anders angegeben entstammen die Informationen den aktuellen Studienprotokollen [10, 11], statistischen Analyseplänen (SAPs) [55, 83], sowie den Zwischenanalysen [64, 75].

Studiendesign

Studie 270-301

Bei der Studie 270-301 handelt es sich um eine einarmige, offene, nicht kontrollierte, multizentrische Phase 3 Interventionsstudie, um die Wirksamkeit von BMN 270 bei erwachsenen Männern mit schwerer Hämophilie A zu überprüfen. Die Studie dauert noch an.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von BMN 270 wird in der Studie 270-301 ein intra-individueller Vergleich herangezogen (FVIII-Verbrauch und Blutungsrate).

Insgesamt wurden 134 Patienten in die Studie eingeschlossen und die Studie umfasst zwei Kohorten. Es nehmen 22 direkt eingeschlossene Patienten an der Studie teil, bei denen retrospektive Daten zum Vorverlauf der Erkrankung und der FVIII-Vorbehandlung über mindestens 12 Monate vorliegen. Die verbleibenden 114 Patienten werden aus der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie (NIS) 270-902 rekrutiert (Rollover-Patienten). Die Patienten der NIS 270-902 dürfen nur unter der Voraussetzung an der Studie 270-301 teilnehmen, dass sie zuvor über mindestens sechs Monate an der Studie 270-902 teilgenommen haben. Die Ergebnisse der NIS 270-902 dienen als Baseline-Werte für den intra-individuellen Vergleich der Rollover-Patienten mit den Daten nach der Behandlung mit BMN 270. Ein unabhängiger Expertenausschuss („Data Monitoring Committee“, DMC) überwacht regelmäßig die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der Studie.

Bei der Studie 270-902 handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie bei Männern mit schwerer Hämophilie A unter kontinuierlicher Langzeitprophylaxe mit exogenem FVIII-Ersatztherapien. Das Hauptziel der Studie ist es, verlässliche Informationen zu Blutungsereignissen im klinischen Alltag zu gewinnen. Zusätzlich werden Daten zur Behandlung, patientenberichteten Endpunkten und Sicherheit unter Routinebedingungen prospektiv erhoben.

In Studie 270-301 werden die Wirksamkeitsdaten für die direkt eingeschlossenen Patienten und die Rollover-Patienten separat ausgewertet. In der ITT-Population, welche sich aus den direkt eingeschlossenen Patienten und den Rollover-Patienten zusammensetzt, sind 134 Patienten mit BMN 270 behandelt worden, deren Nachbeobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts 104 Wochen beträgt. Für die direkt eingeschlossenen Patienten sind zudem Daten für das dritte Jahr (Woche 156) verfügbar. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die ITT-Population. Dabei wurden nur solche Patienten eingeschlossen, deren Krankengeschichte insbesondere hinsichtlich der Blutungen und FVIII-Prophylaxe über mindestens ein Jahr nachweislich sehr gut dokumentiert war. Zur Screening-Visite überprüft der Monitor bei jedem einzelnen Patienten die Qualität und Vollständigkeit dieser Daten.

Studie 270-201

Bei der Studie 270-201 handelt es sich um die erste klinische Studie mit BMN 270 bei Männern mit schwerer Hämophilie A. Es ist eine offene, nicht kontrollierte Phase 1/2-Dosis-Eskalationsstudie mit dem Ziel, einerseits die Sicherheit von BMN 270 zu untersuchen und andererseits diejenige Dosis von BMN 270 zu identifizieren, die die endogene FVIII-Produktion auf mindestens 5 IE/dl anhebt. Da es bei Patienten mit schwerer Hämophilie A bekanntermaßen nicht spontan zur Expression von FVIII kommt, werden die Veränderungen im Studienverlauf zur Bewertung des Effekts von BMN 270 auf FVIII herangezogen (Vorher-/Nachher-Vergleich). Die Patienten wurden zu Studienbeginn hinsichtlich ihres FVIII-Verbrauchs und der Blutungen während der letzten sechs Monate befragt.

Die Studie dauert noch an. Der aktuelle Datenschnitt zum 29. März 2022 stellt die Ergebnisse der Patienten dar, welche in der relevanten Dosierung ≥ 6 Jahre beobachtet wurden. Eine formelle Fallzahlschätzung liegt nicht vor und es wurden wie vorgesehen insgesamt für alle Dosierungen 15 Patienten in die Studie aufgenommen. Auch die Studie 270-201 wird regelmäßig durch ein DMC überwacht.

Studie 270-201 und 270-301

Um Verzerrungen bedingt durch das offene Design der Studien möglichst niedrig zu halten, steht den Mitgliedern der Studienteams einschließlich BioMarin, externen Dienstleistern und anderen Beteiligten ein sogenannter Datenzugriffsplan („Data Access Plan“, DAP) zur Verfügung [46, 55]. Der DAP regelt u. a., welche Personen Zugang zu den Studiendaten haben und an welche Personen Informationen weitergegeben werden dürfen. Der DAP legt zusätzlich fest, dass Personen, die Zugang zu den Ergebnissen wichtiger Wirksamkeitsendpunkte haben, keinen Einfluss auf das Design, die Durchführung oder die

Datenerhebung bzw. deren Analyse nehmen dürfen. Der medizinische Monitor des Sponsors hat keine Kenntnis von den FVIII-Ergebnissen der Studie. Falls aufgrund der FVIII-Werte eine Entscheidung anstehen sollte, steht den Prüfarzten ein unabhängiger medizinischer Berater zur Seite, der selbst Zugang zu den FVIII-Ergebnissen hat.

Die Prüfarzte der Studie 270-201 sind angehalten, die FVIII-Messwerte bei der Bewertung der Blutungsrate und des FVIII-Verbrauchs möglichst außer Acht zu lassen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Studie 270-201 und 270-301

An der Studie 270-301 nehmen Männer im Alter von mindestens 18 Jahren mit Hämophilie A, einer FVIII-Restaktivität von höchstens 1 IE/dl (schwere Hämophilie A) und negativen AAV5-Titern teil. Eine Voraussetzung für die Teilnahme ist, dass die Patienten über mindestens ein Jahr vor Studieneinschluss kontinuierlich eine FVIII-Prophylaxe erhalten haben. Die Teilnahme ist auf Patienten beschränkt, die zuvor über mindestens 150 Tage FVIII-Konzentrate oder -Kryopräzipitate erhalten haben. Patienten dürfen an der Studie nicht teilnehmen, falls FVIII-Hemmkörper aus der Krankengeschichte bekannt sind oder zu Studienbeginn nachgewiesen werden ($\geq 0,6$ oder $\geq 1,0$ BU je nach Test) (270-301). Die Einschlusskriterien der Studie 270-201 stimmen mit denjenigen der Studie 270-301 überein mit folgenden Ausnahmen: Die FVIII-Restaktivität von höchstens 1 IE/dl bezieht sich bei der Studie 270-301 auf Angaben aus der Krankengeschichte, während bei den Teilnehmern der Studie 270-201 gemäß Prüfplan der gemessene Baseline-Messwert von höchstens 1 IE/dl herangezogen werden sollte. Allerdings wurde im Verlauf der Studie 270-201 nach Prüfplanänderung die 72-stündige FVIII-Auswaschphase aufgehoben, sodass auch in der Studie 270-201 *de facto* nicht die FVIII-Talspiegel bestimmt wurden. An der Studie 270-201 können im Unterschied zur 270-301 auch Patienten teilnehmen, die FVIII nur bei Bedarf eingesetzt hatten, vorausgesetzt, es sind mindestens 12 Blutungen im Vorjahr aufgetreten. Dies betrifft allerdings nur einen Teilnehmer der 6E13 vg/kg Kohorte der Studie 270-201.

Eine vollständige Liste der Ausschlusskriterien ist in Tabelle 4-122 und Tabelle 4-123 aufgeführt (Studie 270-301 bzw. 270-201). HIV-positive Patienten sind von der Studie 270-201 ausgeschlossen. An der Studie 270-301 dürfen HIV-positive Patienten seit Inkrafttreten von Amendment 3 (14.08.2018) nicht mehr teilnehmen. Zwei HIV-positive Patienten waren bereits zuvor in die Studie eingeschlossen worden. Die Ausschlusskriterien hinsichtlich der Leberfunktion unterscheiden sich etwas zwischen den beiden Studien. Der Prüfplan der Studie 270-301 enthält einige zusätzliche Ausschlusskriterien.

Intervention und Behandlung

Studie 270-301

Alle Patienten erhalten einmalig eine i.v. Infusion mit der geplanten Dosis 6E13 vg/kg KG BMN 270. Die tatsächliche BMN 270-Dosis betrug bei der ITT-Population 6,07E13 (0,37) vg/kg KG BMN 270, wovon die Rollover-Population durchschnittlich 6,07E13 (0,35) vg/kg

KG BMN 270 und die direkt eingeschlossenen Patienten 6,08E13 (0,47) vg/kg KG BMN 270 erhielt. Jeder Patient erhielt mindestens 90 % der geplanten Dosis.

Studie 270-201

Die Patienten wurden vier Dosis-Kohorten zugeteilt und einmalig mit BMN 270 in folgenden Dosierungen behandelt: 6E12, 2E13, 6E13 und 4E13 vg/kg KG BMN 270 (Kohorten 1-4, letztere nach Prüfplanänderung). Zunächst wurde jeweils ein Patient im Abstand von mindestens drei Wochen mit 6E12, 2E13 bzw. 6E13 vg/kg KG BMN 270 behandelt. Die beiden niedrigeren Dosen zeigten nicht die gewünschte Wirkung (mindestens 5 IE/dl FVIII), sodass auf die nächsthöhere Dosis eskaliert wurde und diesen Kohorten keine weiteren Patienten mehr zugeteilt wurden. Bei dem ersten mit 6E13 vg/kg KG BMN 270 behandelten Patienten stieg die FVIII-Aktivität innerhalb von drei Wochen auf den Zielwert an und es wurden weitere sechs Patienten in diese Kohorte aufgenommen. Die dreiwöchige Wartezeit musste bei diesen Patienten nicht eingehalten werden. Die Patienten der Kohorte 4 wurden in Gruppen zu jeweils drei Patienten in die Studie aufgenommen.

Studie 201 und 301

Um Durchbruchblutungen möglichst zu vermeiden, setzen die Teilnehmer der Studie 270-301 die FVIII-Prophylaxe über vier Wochen nach der BMN 270-Infusion fort. Die Teilnehmer der Studie 270-201 beendeten die FVIII-Prophylaxe demgegenüber ab dem Tag der BMN 270-Infusion. Diejenigen Patienten, die FVIII nur bei Bedarf einsetzten, führten diese Behandlung auch nach Studienbeginn fort. Nach dem Absetzen der routinemäßigen Prophylaxe können die Teilnehmer beider Studien FVIII-Ersatztherapien jederzeit anlassbezogen einsetzen oder bei wiederholt auftretenden Blutungen die bisherige FVIII-Prophylaxe nach Absprache auch wieder aufnehmen.

Als biologisches Produkt besteht bei BMN 270 grundsätzlich ein Risiko akuter, systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen. Aus diesem Grund wurden verschiedene Maßnahmen eingeleitet, um die Sicherheit der Patienten während der BMN 270-Infusionen und den darauf folgenden Stunden zu gewährleisten (siehe Tabelle 4-122).

Begleitbehandlung

Da Störungen der Leberfunktion für AAV-basierte Therapien bekannt sind, sind in beiden Studien engmaschige Kontrollen der Leberfunktion und bei pathologisch erhöhten Werten der Einsatz oraler Corticosteroide in therapeutischer Dosierung vorgesehen. Die ersten in die Studie 270-201 eingeschlossenen Patienten erhielten gemäß Prüfplan Corticosteroide in therapeutischen Dosen (anfänglich 60 mg/Tag), sollten deren ALT-Werte nach der Behandlung auf mindestens das 1,5-Fache gegenüber dem Ausgangswert ansteigen. Mit Inkrafttreten von Amendment 3 (Beginn der 6E13-Kohorte) sollten Corticosteroide nicht nur wie zuvor therapeutisch eingesetzt werden, sondern ab der dritten Woche auch prophylaktisch (anfänglich 40 mg/Tag), sollte bei einem der mit BMN 270 behandelten Patienten der festgelegte ALT-Grenzwert überschritten werden. Dies traf auf den ersten Patienten der 6E13-Kohorte zu (Studie 270-201), sodass alle nachfolgenden Patienten zunächst vorbeugend

Corticosteroide erhielten. Diese Verpflichtung entfiel mit Amendment 4 des Prüfplans vor Einschluss des ersten Patienten der 4E13-Kohorte. Dementsprechend erhielten die Patienten der 4E13-Kohorte Corticosteroide ausschließlich zu therapeutischen Zwecken. Mit Amendment 4 wurde auch der Grenzwert spezifiziert, ab welchem Corticosteroide therapeutisch einzusetzen sind (ALT mindestens 1,5-Fach höher als zu Beginn geändert in ALT mindestens 1,5-Fach über dem Normbereich) (Studie 270-201).

In der Studie 270-301 werden Corticosteroide nicht prophylaktisch, sondern ausschließlich therapeutisch eingesetzt, wenn die Leberparameter die im Prüfplan festgelegten Grenzwerte überschreiten. Die Kriterien unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studien:

- 270-201: ALT mindestens 1,5-fach über dem Normbereich oder nach Absprache unter Berücksichtigung der FVIII-Aktivität und der Leberwerte,
- 270-301: der Einsatz von Corticosteroiden unterschied sich zwischen den Patienten der direkt eingeschlossenen Population und der Rollover-Population. Die direkt eingeschlossenen Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt in die Studie aufgenommen wurden, erhielten Corticosteroide bei ALT-Werten, die mindestens 1,5-fach über dem Normbereich lagen, oder bei ALT-Werten über dem Normbereich und zweifach höher im Vergleich zum Ausgangswert jeweils bezogen auf zwei Messungen innerhalb von 72 Stunden (nach Ausschluss anderer Ursachen) oder bei ALT-Werten, die mindestens dreifach über dem Normbereich bezogen auf zwei Messungen innerhalb von 48 Stunden lagen. Probanden der Rollover-Population, die später aufgenommen wurden, begannen in der Regel mit Corticosteroiden beim niedrigeren ALT-Schwellenwert von $ALT > \text{oberes Limit des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN)}$ oder $\geq 1,5 \times ALT$ des Ausgangswertes. Zusätzlich wurden in der Rollover-Population in einem Versuch, wiederkehrende ALT-Erhöhungen zu reduzieren die reaktiven Corticosteroide erst dann abgesetzt, wenn die ALT-Werte wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt waren, was sowohl die Gesamtdosis als auch die Dauer der Corticosteroidgabe effektiv verlängerte.

Das Corticosteroid-Regime unterscheidet sich etwas zwischen der Studie 270-201 (Gesamtbehandlungsdauer von 11 Wochen) und der Studie 270-301 (Gesamtbehandlungsdauer von 8 Wochen) (jeweils Studienprotokolle Tabelle 9.1.6) [10, 11]. In den Prüfplänen beider Studien sind Kriterien festgelegt, wie die Corticosteroide auszuschleichen sind.

Studie 270-301 (TLG Datenschnitt 15.11.2021) [75]

Von den 134 Patienten der ITT-Population erhielten 106 (79,1 %) Patienten Corticosteroide. Bei 38 Patienten (28,4 %) war lediglich ein Behandlungszyklus erforderlich, bei 39 Patienten (29,1 %) zwei Behandlungszyklen, bei 15 Patienten (11,2 %) drei Behandlungszyklen und bei 14 Patienten (10,4 %) über drei Behandlungszyklen. Die Patienten erhielten durchschnittlich (SD) insgesamt 8738,6 (6469,4) mg Corticosteroide über einen Zeitraum von 34,7 (18,4) Wochen (Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021, Tabelle 14.1.8.2.1 [75]). Die

Corticosteroide wurden durchschnittlich 10,9 Wochen nach der BMN 270-Infusion eingeleitet.

Von der ITT-Population erhielten 92 der 112 Rollover-Probanden (82,1 %) und 14 der 22 direkt eingeschlossenen Probanden Corticosteroide (Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021, Tabelle 14.1.8.2) [75]. Die Rollover-Probanden erhielten eine durchschnittliche Gesamtdosis von 9359,4 (6670,2) mg Corticosteroiden und die direkt eingeschlossenen eine Gesamtdosis von 4658,7 (2438,5) mg Corticosteroiden.

Studie 270-201 (TLG, Datenschnitt 29.03.2022) [64]

Alle 7 Patienten der 6E13-Dosisgruppe erhielten Corticosteroide, davon fünf prophylaktisch und zwei aus therapeutischen Gründen, da deren ALT-Werte bereits vor der dritten Woche (Beginn der Prophylaxe) den zu diesem Zeitpunkt festgelegten Grenzwert erreicht hatten (ALT mindestens 1,5-Fach über dem Ausgangswert). Die ALT-Werte stiegen durchschnittlich 14 Wochen nach der Infusion von BMN 270 an. Bei nur einem der Patienten der 6E13-Gruppe kam es nach der Infusion von BMN 270 nicht zu einem Anstieg der ALT-Werte in den Grenzbereich. Dies bedeutet, dass trotz Prophylaxe bei sechs der sieben Patienten nach der Infusion von BMN 270 ALT-Anstiege aufgetreten sind, und zwar meist beim Ausschleichen der Corticosteroide auf unter 30 mg/Tag. Bei den meisten Patienten waren erhöhte ALT-Spiegel während der ersten 26 Wochen nicht mit einem Abfall der FVIII-Aktivität verbunden (80 % der 6E13-Population) (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022, Tabelle 14.3.5.9.3 [64]). Während die FVIII-Aktivität im Verlauf der ersten Corticosteroid-Behandlung deutlich anstieg, waren nachfolgende Corticosteroid-Zyklen weit weniger effektiv (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022, Tabelle 14.3.5.9.4 [64]).

Endpunkte

Studie 270-201 und 270-301

Der primäre Endpunkt bezieht sich in beiden Studien auf die FVIII-Aktivität. Die FVIII-Aktivität wird in beiden Studien mittels eines validierten chromogenen Assays und einstufigen Gerinnungstests bestimmt. In der Studie 270-301 gelten die Ergebnisse des chromogenen Assays als primär.

In beiden Studien ist die FVIII-Aktivität bei Einsatz des einstufigen Gerinnungstests höher als bei der Messung mittels chromogenem Assay. Das transgene BMN 270-FVIII-Produkt zeichnet sich gegenüber nativem FVIII durch einen rascheren Wirkeintritt aus, welcher durch die Bildung von Faktor Xa charakterisiert ist. Der einstufige Gerinnungstest erfasst die Faktor Xa-Konzentration nach 1-2 Minuten, während der chromogene Assay eine Inkubationszeit von etwa 5 Minuten benötigt. Daher ist die FVIII-Aktivität unter Einsatz des Gerinnungstests etwas höher als im chromogenen Testsystem (Studie 270-201 CSR, Datenschnitt 29.03.2021, Kapitel 11.4.4) [61].

Analysezeitraum Studie 270-201: Primär Woche 13-16, berechnet wird die FVIII-Aktivität für jedes auswertbare 4-Wochen-Zeitfenster bis zum Erreichen von Woche 52, anschließend alle vier Wochen und ab Erreichen von Woche 104 alle sechs Wochen.

Analysezeitraum Studie 270-301: Primär Woche 49-52; die FVIII-Aktivität wird für jedes auswertbare 4-Wochen-Zeitfenster bis zu Woche 52 berechnet, daraufhin alle vier Wochen und ab Erreichen von Woche 104 alle sechs Wochen.

Die sekundären Endpunkte sind in beiden Studien die gleichen (siehe Tabelle 4-33): Annualisierte Blutungsrate und FVIII-Verbrauch ausgedrückt in IE/kg KG/Jahr und Infusionen/Jahr.

Berechnungszeitraum der sekundären Endpunkte (beide Studien): Primär Woche 5 bis Folgende (bis zum Datenschnitt); und berechnet für verschiedene Zeiträume inklusive Woche 1-4, 5-52, 53-104 (beziehungsweise bei Studie 270-201 Woche 5 - ≥ 6 Jahre). In der Studie 270-301 wurde der Analysezeitraum von Woche 5 zu folgenden Wochen geändert zum präziseren Post-Prophylaxe Zeitpunkt, der im Schnitt etwas von Woche 5 abwich (Post-Prophylaxe-Folgende).

Zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in beiden Studien der Haemo-QoL-A-Fragebogen eingesetzt sowie weitere krankheitsspezifische und generische Instrumente, um die Lebensqualität, Aktivität und Einschränkungen der Teilnehmer der Studie 270-301 zu erfassen.

Weitere Endpunkte und Endpunkte zur Sicherheit sind in Tabelle 4-122 (270-301) und Tabelle 4-123 (270-201) dargestellt.

Statistische Analysen

Studie 270-301

Die erste Analyse (Datenschnitt 16.11.2020) für die Studie 270-301 wurde durchgeführt, nachdem alle Probanden 52 Wochen lang nach der BMN 270-Infusion beobachtet wurden (oder die Teilnahme an der Studie vor der Woche 52 beendet hatten) [76]. Eine weitere Analyse (Datenschnitt 15.11.2021) wurde nach 2 Jahren erstellt [75].

Prospektiv waren zwei Zwischenanalysen geplant, jeweils nachdem die ersten 16 bzw. 20 HIV-negativen Patienten Woche 26 abgeschlossen hatten (oder vorzeitig ausgeschieden waren). Dies wurde durch Amendment 5 des Prüfplans vom 10. Mai 2019 spezifiziert [11]. Bis zu diesem Zeitpunkt war eine Zwischenanalyse vorgesehen, nachdem 20 HIV-negative Patienten über mindestens 26 Wochen an der Studie teilgenommen hatten. Die Zwischenanalysen haben zum Ziel, den Zulassungsprozess zu beschleunigen, vorausgesetzt, die Zwischenergebnisse zeigen einen deutlichen Behandlungseffekt. Die Studie wurde allerdings unabhängig von den Zwischenergebnissen wie geplant fortgesetzt. Aufgrund der positiven Ergebnisse der vorliegenden ersten Zwischenanalyse (Datenschnitt 30.04.2019) [77] und unter Berücksichtigung aller Daten wurde auf die zweite Zwischenanalyse verzichtet.

Die sogenannte „Fallback“-Methode wird bei der Analyse des primären Endpunkts eingesetzt, um der Multiplizität bei der Zwischen- (26 Wochen, getrennt für beide primären Endpunkte) und Abschlussanalyse (52 Wochen) gerecht zu werden. Um die Multiplizität weiter auszugleichen, kommen bei den 1-Jahres- und 2-Jahres-Analysen (52 Wochen, bzw, 104 Wochen) ein hierarchisches Testmodell zum Einsatz.

Die statistischen Analysen sind in Tabelle 4-122 dargestellt.

Gemäß statistischem Analyseplan (SAP) (17. Dezember 2020) [46] sind die Analysepopulationen wie folgt definiert:

- ITT-Population (primäre Sicherheitsanalyse): Alle mit BMN 270 Behandelten
- Modifizierte ITT-Population (mITT, primäre Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte): Mit BMN 270 behandelte, HIV-negative Patienten
- „Rollover“-Population (primäre Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte): Patienten, die die Studie 270-902 abgeschlossen haben und mit BMN 270 behandelt worden sind
- Direkt eingeschlossene Probanden: Probanden, die in 270-301 ohne vorherige Teilnahme an 270-902 eingeschlossen wurden und in 270-301 eine Infusion mit BMN 270 erhielten.
- Direkt eingeschlossene, HIV-negative Probanden: Probanden, die direkt in 270-301 eingeschlossen wurden und HIV-negativ waren

Studie 270-201

Eine Zwischenanalyse der Studie war nicht *a priori* geplant. Nach der primären Endpunktanalyse nach 16 Wochen werden die Sicherheit und Wirksamkeit über einen Zeitraum von sechs Jahren bewertet.

Zur Primäranalyse des Endpunkts FVIII-Aktivität ist im vorliegenden SAP kein statistisches Testverfahren angegeben [55]. Unterstützend wird eine kumulative Verteilungsfunktion eingesetzt, um die Ansprechrate auf BMN 270 über einen Bereich von 5-40 IE/dl FVIII zu erfassen.

Zur statistischen Analyse der ABR wird ein Poisson-Regressionsmodell gefolgt von einem Test auf Überdispersion eingesetzt. Liegt eine Überdispersion vor, kommt ein negatives Binomial-Regressionsmodell zum Einsatz. Ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kann ebenfalls zum Vergleich der Blutungsraten vor und nach der Infusion von BMN 270 eingesetzt werden. Der FVIII-Verbrauch unter FVIII-Prophylaxe wird mithilfe eines gepaarten t-Tests mit dem Verbrauch nach der BMN 270-Infusion verglichen.

Gemäß SAP (15. Mai 2019) [55] sind die Analysepopulationen wie folgt definiert:

- Vollständiger Analysesatz („*full analysis set*“, FAS; Primäranalyse): Alle mit BMN 270 behandelten Patienten, bei denen mindestens der Baseline-Wert und ein Wert nach der Infusion vorliegt. Für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte wurden Daten des vollständigen Analysesatzes gezeigt.
- Protokollgemäß behandelte Patienten („*per protocol*“, PP): Alle Patienten der FAS-Population, die protokollgemäß behandelt wurden und bei denen es zu keinen größeren Protokollverletzungen gekommen ist.
- Sicherheitsanalyse: Alle mit BMN 270 behandelten Studienteilnehmer

Analysezeitraum

Studie 270-301

Der erste Patient wurde am 19.12.2017 in die Studie aufgenommen. Der vorliegende Datenschnitt vom 15.11.2021 bildet die Analyse nach 104 Wochen nach Behandlung mit BMN 270 ab [75]. Die Patienten werden über bis zu fünf Jahre nachbeobachtet, um die Langzeitwirksamkeit und -Sicherheit von BMN 270 zu überprüfen.

Studie 270-201

Die Studie hat am 29.07.2015 begonnen. Der vorliegende Datenschnitt (29.03.2022) bildet eine Zwischenanalyse nach sechs Jahren Behandlung mit BMN 270 ab [64]. Die Patienten werden über bis zu sieben Jahre nachbeobachtet.

Studienpopulation

Analyse der Studie 270-301 (TLG, Datenschnitt: 15. Dezember 2021) [75]

Von 181 potenziell geeigneten Patienten konnten 37 nicht an der Studie teilnehmen und 10 wurden in die Studie eingeschlossen, erhielten aber letztendlich nicht die Gentherapie. Bei 26 Patienten lagen nachweisbare, bereits vorhandene AAV5-Antikörper vor (Ausschlusskriterium), bei 7 Patienten Leberfunktionsstörungen und 2 Patienten waren nach Einschätzung des Prüfers und/oder des Sponsors nicht in der Lage, die Anforderungen der Studie zu erfüllen.

Von den verbleibenden 144 eingeschriebenen Probanden in der Studie 270-301 sind 134 (93,1 %) mit BMN 270-302 behandelt worden. Insgesamt 22 Patienten wurden direkt in die Studie 270-301 aufgenommen ohne zuvor an der NIS 270-902 teilgenommen zu haben (siehe Flow-Chart, Abbildung 25). 112 Patienten gingen aus der Studie 270-902 in die Studie 270-301 über (Rollover-Patienten). Bei 21/22 direkt eingeschlossenen Patienten (95 %) beträgt die Nachbeobachtungszeit mindestens 104 Wochen, bei der Rollover-Population sind es 101 (90,2 %), bei der mITT 120/132 (90,9 %) und bei der ITT-Population 122/134 (91 %) Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 104 Wochen (Tabelle 4-34). Zwei Patienten haben die Studie abgebrochen; davon ist einer verstorben und der andere brach während der Nachverfolgung ab.

Tabelle 4-34: Dauer der Nachbeobachtung nach Infusion von BMN 270 in der Studie 270-301 (Studie 270-301 TLG, Datenschnitt 15.11.2021)

Nachbeobachtung (Wochen)	ITT (n=134)	mITT ¹ (n=132)	„Rollover“ aus 270- 902 (n=112)	Direkt eingeschlossene Patienten (n=22)
Behandelte Patienten – n (%)	134 (100)	132 (100)	112 (100)	22 (100)
Mindestens 104 Wochen abgeschlossen – n (%)	122 (91,0)	120 (90,9)	101 (90,2)	21 (95,5)
Studienabbruch	2 (1,5)	2 (1,5)	1 (0,9)	1 (4,5)
Mittlere Behandlungsdauer in Wochen (SD)	122,28 (24,06)	121,50 (23,40)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)

ITT: Intention-to-treat, mITT: Modifiziertes Intention-to-treat, n: Anzahl
¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten
Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.1.1, Tabelle 14.1.9

Bei den Patienten der ITT-Population lagen zum Zeitpunkt des Datenschnitts Angaben zum Vorverlauf über durchschnittlich 9,15 Monate (Spanne 2,63) vor.

Das mittlere Alter (SD) der Patienten betrug zu Studienbeginn 31,7 (10,3) Jahre und etwa die Hälfte war zwischen 18 und 30 Jahre alt (48,5 % gesamt). Der Älteste in die Studie eingeschlossene Patient war 65 Jahre alt.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer sind Weiße (71,6 % gesamt).

Bei allen Behandelten betrug die FVIII-Aktivität zu Baseline unter fortgesetzter FVIII-Prophylaxe 12,54 (22,71) IE/dl.

Bezogen auf alle behandelten Patienten (ITT, n=134) lag die ABR innerhalb der Baseline-Periode vor Studienbeginn durchschnittlich (SD) bei 5,42 (9,96). Die „Rollover“-Patienten entwickelten im Vorjahr weniger behandlungsbedürftige Blutungen als diejenigen der direkt eingeschlossenen-Population (4,83±6,47 vs. 8,41±19,9). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich die Bedingungen zwischen den Kohorten unterscheiden. Die vergleichsweise hohe Blutungsrate bei den direkt eingeschlossenen Patienten ist teilweise durch einen Ausreißer zu erklären, der eine auffällig hohe Vorjahresblutungsrate zeigte (jährlich 91,5; CSR 270-301 [75]). Bezogen auf die ITT-Population hatte etwa ein Drittel (31,3 %) höchstens vier Blutungen und 20 Patienten (14,9 %) mehr als 10 Blutungen pro Jahr. Die Mehrzahl der behandelten Blutungen war nur leicht (86 %; nicht länger als einen Tag andauernd und nicht mehr als 50 IE/kg KG FVIII erforderlich).

Bei 37 der insgesamt 134 Patienten (27,6 %) war zu Studienbeginn mindestens ein Zielgelenk betroffen, darunter meistens die Knöchel (n=23), Knie (n=8) und Ellbogen (n=22).

Der häufigste Anamnesebefund war hämophile Arthropathie bei 57 der 134 behandelten Patienten (42,5 %) gefolgt von Hepatitis C (n= 32, 23,9 %), Arthropathie (n=23, 17,2 %) und

Bluthochdruck (n=17, 12,7 %). Insgesamt zwei Patienten sind HIV-positiv. Diese wurden rekrutiert, als Amendment 3 des Prüfplans noch nicht in Kraft war. Drei Patienten hatten zu Studienbeginn erhöhte Leberwerte (Alanin-Aminotransferase) (Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021, Tabelle 14.3.5.9.1) [75]. Bei keinem der Patienten waren zu Studienbeginn Faktoren bekannt, die thromboembolische Ereignisse begünstigen könnten. Abgesehen von der Grunderkrankung Hämophilie A und den damit verbundenen Begleiterkrankungen (Arthropathie und Osteoarthritis) sowie Hepatitis C-Infektionen waren die Teilnehmer der Studie vergleichsweise gesund.

Alle Patienten standen protokollgemäß zu Studienbeginn unter FVIII-Prophylaxe.

Analyse der Studie 270-201 (Datenschnitt: 29.03.2022) [64]

Sechs der insgesamt 21 untersuchten Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht und konnten daher an der Studie nicht teilnehmen. Darunter waren fünf AAV5-positive Patienten und ein Patient konnte die Anforderungen der Studie nicht erfüllen.

Alle 15 eingeschlossenen Patienten sind mit BMN 270 behandelt worden und befinden sich zum Zeitpunkt des letzten Reports (29.03.2021) noch in der Nachbeobachtung. Keiner der Patienten hat die sieben Jahre Nachbeobachtungszeit bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts abgeschlossen. Alle Patienten der 6E13-Kohorte (100 %) haben Woche 312 (Spanne 312,1 bis 328,1 Wochen) abgeschlossen (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 Tabelle 14.1.9) [64].

Tabelle 4-35: Dauer der Nachbeobachtung nach Infusion von BMN 270 in der Studie 270-201 (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022)

Nachbeobachtung (Wochen)	BMN 270 (vg/kg KG)				Gesamt (n=15)
	6E12 (n=1)	2E13 (n=1)	4E13 (n=6)	6E13 (n=7)	
Behandelte Patienten – n (%)	1 (100)	1 (100)	6 (100)	7 (100)	15 (100)
Mindestens 104 Wochen abgeschlossen n (%)	1 (100)	1 (100)	6 (100)	7 (100)	15 (100)
Mindestens 156 Wochen abgeschlossen – n (%) ²	1 (100)	1 (100)	6 (100)	7 (100)	15 (100)
Mindestens 208 Wochen abgeschlossen – n (%) ²	1 (100)	1 (100)	6 (100)	7 (100)	15 (100)
Mindestens 312 Wochen abgeschlossen – n (%) ²	1 (100)	1 (100)	0	7 (100)	9 (60)
Mittlere Behandlungsdauer in Wochen (SD)	340,14 (kA)	333,14 (kA)	271,62 (7,15)	319,10 (4,77)	302,45 (27,25)
Studienabbruch	0	0	0	0	0
ITT: Intention-to-treat, kA: keine Angabe, mITT: Modifiziertes Intention to treat, n: Anzahl					
Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.1.9					

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts liegen bei den Patienten der 6E13-Gruppe Angaben zum Vorverlauf über durchschnittlich 13,46 (0,83) Monate vor.

Die Patienten der 6E13-Kohorte waren bei Studieneinschluss im Durchschnitt (SD) 30,4 (5,8) Jahre alt und die Mehrzahl war jünger als 40 Jahre (n=6, 85,7 %). Unter allen Behandelten war der älteste Patient zu Studienbeginn 45 Jahre alt (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 Tabelle 14.1.4) [64]. Bis auf zwei Patienten sind alle mit 6E13 vg/kg KG BMN 270 Behandelten Weiße (n=6, 85,7 %) und bezogen auf alle Behandelten sind 80,0 % Weiße.

Die FVIII-Aktivität der Patienten der 6E13-Kohorte betrug zu Baseline unter fortgesetzter FVIII-Therapie zur Prophylaxe oder als Bedarfsmedikation durchschnittlich (SD) 15,43 (20,75) IE/dl. Dieser Wert war mit der Studie 270-301 vergleichbar (12,54 \pm 22,71 IE/dl Gesamtpopulation).

Die Patienten der 6E13-Kohorte hatten zu Baseline eine ABR (behandlungsbedürftiger Blutungen) von durchschnittlich 17,57 (14,71) (Gesamt: 13,40 \pm 14,26 pro Jahr). Diese Rate liegt höher als bei den Patienten der ITT-Population aus der Studie 270-301 (im Mittel 5,42 \pm 9,96 pro Jahr). Ein Patient der 6E13-Gruppe (14,3 %) hatte vor Studienbeginn keinerlei behandlungspflichtige Blutungsereignisse und dieser Prozentsatz ist niedriger als bei den Teilnehmern der Studie 270-301 (ITT: 32,1 %). Fast 60 % der Patienten der 6E13-Kohorte (57,1 %; 46,7 % gesamt) hatten zuvor jährlich mehr als 10 behandelte Blutungen und dieser Prozentsatz ist deutlich höher als in der Studie 270-301 (14,9 %).

Bis auf einen Patienten wiesen alle Patienten der 6E13-Kohorte bei Studieneinschluss mindestens ein Zielgelenk auf. Davon waren die Knöchel (66,7 %) und Knie (50,0 %) am häufigsten betroffen.

Alle Patienten hatten mindestens eine Vorerkrankung. Die häufigsten Vorerkrankungen waren bezogen auf alle Behandelten bei sechs Patienten (40 %) hämophile Arthropathie, bei fünf Patienten (33,3 %) Arthropathie und bei 3 Patienten (20 %) eine Hepatitis C Infektion. Bei einem Patienten der 6E13-Gruppe war zu Studienbeginn eine Hepatitis B-Infektion bekannt. Keiner der Patienten hatte HIV. Bei keinem der Patienten aus der 6E13-Kohorte waren Erkrankungen der Leber aus der Krankengeschichte bekannt.

Abgesehen von Begleiterkrankungen der Hämophile und Hepatitis waren die Studienteilnehmer weitestgehend gesund und hatten nur wenige andere Erkrankungen. Bei keinem der Patienten waren thromboembolische Ereignisse aus der Krankengeschichte bekannt und es lagen keine Risikofaktoren vor, die thromboembolische Ereignisse begünstigen könnten. Dies trifft auch auf die Patienten der Studie 270-301 zu.

Bis auf einen Patienten der 6E13-Gruppe, der FVIII lediglich als Bedarfsmedikation einsetzte, standen alle Patienten (93,3 %) vor Studienbeginn unter Routine-Prophylaxe mit FVIII-Ersatztherapien.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Von den insgesamt 48 Studienzentren der Studie 270-301 befanden sich 35 (73 %) in hochentwickelten westlichen Ländern (inkl. Australien), davon 16 (33,3 %) in Europa. An der

Phase 1/2-Studie 270-201 nehmen sechs Zentren im Vereinigten Königreich teil. Es wird angenommen, dass diese OECD-Staaten ein mit Deutschland vergleichbar leistungsfähiges Gesundheitssystem mit ähnlichen Versorgungsstandards besitzen und wie auch in Deutschland [84] insbesondere Patienten mit schwerer Hämophilie A mehrheitlich durch Hämophilie-Behandlungs- oder spezialisierte Zentren patientenindividuell betreut und behandelt werden.

Sowohl in der Studie 270-201 als auch der Studie 270-301 handelt es sich bei der Mehrzahl der Patienten mit 85,7 % (6E13 vg/kg KG BMN 270) bzw. 71,6 % (ITT-Population) um Weiße.

An den Studien nehmen erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A teil, deren klinisches Bild einer schweren Form der Hämophilie A entspricht. Beispielsweise war bei 42,5 % der Patienten der Studie 270-301 bzw. 57,1 % der 6E13-Kohorte der Studie 270-201 (Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 und Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 jeweils Tabelle 14.1.6) eine hämophile Arthropathie anamnestisch bekannt [64, 75]. Auch die ABR aus der medizinischen Vorgeschichte stützt die Diagnose der schweren Hämophilie A klinisch (Tabelle 4-31). Insgesamt liefern die Patientencharakteristika und die medizinische Vorgeschichte der Teilnehmer der Studien 270-201 und 270-301 keine Hinweise darauf, dass sich die Studienpopulationen von deutschen Patienten mit schwerer Hämophilie A unterscheiden würden. Auch in Deutschland wird die Schwere der Hämophilie neben dem klinischen Bild über die FVIII-Restaktivität bestimmt [5, 6]. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Studienpopulationen nicht von deutschen Patienten mit schwerer Hämophilie unterscheiden.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von BMN 270 bei Patienten mit schwerer Hämophilie A wird ein intra-individueller Vergleich unter Bezug auf Daten vor der Infusion von BMN 270 herangezogen, als die Patienten noch unter kontinuierlicher FVIII-Prophylaxe standen (ein Patient anlassbezogenen Therapie). Dabei ist die Frage wichtig, ob die vorherige FVIII-Prophylaxe deutschen Therapiestandards entspricht. Die Patienten beider Studien erhielten verschiedene Prophylaxe-Regime und konnten zuvor und im Studienverlauf FVIII-Präparate bedarfsorientiert einsetzen. Erwachsene mit schwerer Hämophilie A erhalten in westlichen Ländern je nach klinischem Bild und Verlauf eine FVIII-Langzeitprophylaxe und setzen FVIII-Präparate zusätzlich bei Bedarf ein. Dies entspricht auch in Deutschland dem Standard [5, 6]. Von den insgesamt 48 Studienzentren der Studie 270-301 befanden sich 35 (73 %) in hochentwickelten westlichen Ländern (inkl. Australien), davon 16 (33,3 %) in Europa. Alle 6 Studienzentren der Studie 270-201 befanden sich im Vereinigten Königreich. Daher erscheint es daher wahrscheinlich, dass die Patienten vor Studieneinschluss adäquat d. h. in ausreichend hoher Dosierung mit FVIII-Ersatztherapien versorgt worden sind. Somit kann angenommen werden, dass die Patienten auch vor Beginn der Studien dem deutschen Versorgungskontext entsprechend behandelt worden sind.

Die zugelassenen oder empfohlenen Dosierungen von FVIII-Präparaten variieren zwischen den Regionen. Beispielsweise unterscheiden sich die Dosisempfehlungen der WFH von denjenigen in Europa [17, 85]. Zur Langzeitprophylaxe mit kurzwirksamen FVIII-Präparaten

werden in Deutschland bei Patienten mit schwerer Hämophilie A Dosen zwischen 20 und 40 IE/kg KG alle 2-3 Tage empfohlen [86]. Bei langwirksamen FVIII-Präparaten wird entsprechend der deutschen Fachinformation beispielsweise eine Dosis von 50 IE/kg KG alle 3-5 Tage oder je nach Ansprechen 25-65 IE/kg KG angeraten [87]. Die WFH-Leitlinie empfiehlt zur Prophylaxe bei Hämophilie A 15-30 (mittel dosiert) oder 25-40 IE/kg (hoch dosiert) zwei- bis dreimal wöchentlich. Es werden jedoch auch innerhalb eines Landes verschiedenste Prophylaxe-Protokolle eingesetzt und es gibt kein optimales Regime [16, 17]. Die UKHCDO-Leitlinie („United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation“) empfiehlt bei Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A eine individualisierte Prophylaxe mit FVIII-Konzentraten je nach Blutungstyp und idealerweise ausgerichtet auf die FVIII-Aktivität [88]. Die BÄK empfiehlt bei Erwachsenen durchschnittlich 20-30 IE/kg KG FVIII mindestens dreimal die Woche, individuell dosiert je nach klinischer Situation. Die FVIII-Dosis kann durch Faktorbestimmungen überprüft werden [5, 6].

Nach einer retrospektiven Analyse von Berntrop et al. (2017) werden in Deutschland bei Patienten mit schwerer Hämophilie A durchschnittlich (SD) 108,4 (78,1) IE/kg KG/Woche FVIII eingesetzt und im Median 85,6 IE/kg KG/Woche (1. bzw. 3. Interquartilbereich 54,9, 125,3) [89]. In einem der deutschen Zentren wurden bei Patienten mit schwerer Hämophilie A wöchentlich zur Prophylaxe im Durchschnitt (SD) 51,4 (27,2) IE/kg KG eingesetzt und in einem weiteren mehr als doppelt so viel (112,6±79,1 IE/kg KG/Woche). Die Häufigkeit der Injektionen zur Routine-Prophylaxe unterschied sich zwischen den Patienten erheblich: Einmal täglich (16,4 %), jeden zweiten Tag (29,6 %), zweimal (18,5 %) oder dreimal wöchentlich (19,6 %) oder anderes Regime (15,9 %) [89]. Dies deutet darauf hin, dass es regionale und/oder zentrumspezifische Unterschiede hinsichtlich der FVIII-Prophylaxe gibt und/oder die Patienten wie empfohlen auch in Deutschland individuell je nach klinischem Bild und FVIII-Aktivität behandelt werden. Letzteres wird durch die Leitlinien u. a. der BÄK und der WFH gestützt, die übereinstimmend eine patientenindividuelle Behandlung und Prophylaxe empfehlen [5, 17]. Da es internationaler Standard ist, die Dosis von FVIII-Ersatztherapien patientenindividuell anzupassen, kann angenommen werden, dass auch die Teilnehmer der Studien 270-201 und 270-301 vor der Behandlung mit BMN 270 patientenindividuell prophylaktisch und anlassbezogen mit FVIII-Therapien versorgt worden sind. Dies entspricht den Empfehlungen und der Versorgungsrealität in Deutschland.

Insgesamt wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021) ¹	entfällt ¹	nein	nein	nein	ja	nein	entfällt ¹
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022) ¹	entfällt ¹	nein	nein	nein	ja	nein	entfällt ¹

¹ Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie und eine zusammenfassende Bewertung soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie BMN 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Verdeckung der Gruppenzuteilung

Die Zuteilung der Intervention war nicht verdeckt.

Verblindung

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Der Sponsor hat Maßnahmen eingeleitet (DAP) [46, 55], um das Risiko von Verzerrungen durch das offene Design möglichst gering zu halten, diese können Verzerrungen allerdings nicht ausschließen. Bei subjektiven Parametern wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann das offene Design zu Verzerrungen führen. Bei objektiven Parametern wie der FVIII-Aktivität wird davon ausgegangen, dass das offene Design die Ergebnisse nicht relevant verzerrt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Methodik der Auswertung ist insgesamt transparent im Prüfplan und dem Analyseplan beschrieben und die Ergebnisse wurden wie geplant ausgewertet. Der primäre Endpunkt

wurde nachträglich um eine Analyse der Ansprechrate erweitert, um den Vorgaben der FDA gerecht zu werden. Die ausgeführten *post hoc* Analysen dienten hauptsächlich dazu, die Behandlung mit BMN 270 zu optimieren und waren wissenschaftlich begründet. Es ergeben sich somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Nicht randomisierte Studien gelten grundsätzlich als potenziell verzerrt, da nicht von einer Strukturgleichheit der Gruppen ausgegangen werden kann [15]. Die FDA empfiehlt in ihrer Leitlinie einen intra-individuellen Vergleich auf Basis prospektiv erhobener Daten, um Effekte von Gentherapien bei Hämophilie-Patienten zu untersuchen. Dadurch werden Faktoren kontrolliert, die Einfluss auf die Blutungen haben können [50]. Dieser Empfehlung wird mit der Studie 270-301 für einzelne Endpunkte entsprochen (intra-individueller Vergleich). Da jeder Patient als seine eigene Kontrolle dient, ist grundsätzlich von einer Strukturgleichheit der Prä- und Post-Phase auszugehen.

Der historische Vergleich (Baseline) bezieht sich bei der vorliegenden Analyse der 270-301 Studie auf die Krankenakten oder Angaben der Patienten über die letzten 6 Monate, da sich die Werte geringfügig von der Analyse mit den Baseline-Werten, die über 12 Monate erhoben wurden, unterscheiden. Es handelt sich daher um retrospektive Daten. Die Daten zur Vorgeschichte wurden unter nicht kontrollierten und nicht standardisierten Bedingungen erfasst, was zu einer Verzerrung führen kann. Weiterhin sind Verzerrungen möglich, da sich unter Studienbedingungen durchgeführte Therapien und Behandlungen außerhalb der Studiensituation unterscheiden können. Der Gesundheitszustand der Patienten kann sich über die Zeit verändern, was die Ergebnisse der nachfolgenden BMN 270-301-Studie gegebenenfalls verzerren kann.

Die Diagnose schwere Hämophilie A mit FVIII-Restaktivität (≤ 1 IE/dl) basiert auf der Krankengeschichte. Protokollgemäß sollten mindestens 72 Stunden (oder nach Implementation des ersten Amendments vom 25.01.2018 fünf Halbwertszeiten der verabreichten FVIII-Präparate) zwischen der letzten Infusion mit exogenem FVIII-Proteinkonzentrat und der Messung der Baseline-FVIII-Aktivität liegen. Da es sich bei den Studienzentren um ausgewiesene Hämophiliezentren handelt, wird allerdings davon ausgegangen, dass die Diagnose der Patienten gesichert ist.

Insgesamt ist gemäß Fallzahlschätzung der Einschluss von 130 Patienten geplant (110 Patienten hinsichtlich der sekundären Endpunkte).

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen [1]. Dennoch lassen sich bei Vorliegen dramatischer Effekte auch aus Studien niedrigerer Evidenz Aussagen zum Nutzen ableiten [15].

Studie BMN 270-201: Dosiseskaltationsstudie (Datenschnitt 29.03.2022)

Verdeckung der Gruppenzuteilung

Die Zuteilung der Intervention war nicht verdeckt.

Verblindung

Es handelt sich um eine offene Studie und die Endpunktereheber und Patienten waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Es gelten dieselben Einschätzungen wie für die Studie 270-301 beschrieben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Methodik der Auswertung ist transparent im Prüfplan und dem Analyseplan beschrieben und die Ergebnisse wurden wie geplant ausgewertet. Die ausgeführten *post-hoc*-Analysen waren wissenschaftlich begründet. Es ergeben sich somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Hinsichtlich der retrospektiven, historischen Daten gelten dieselben Verzerrungsaspekte wie oben für die Studie 270-301 beschrieben. Bei dieser Studie kommt hinzu, dass die Qualität der historischen Daten nicht wie in der Studie 270-301 vor Einschluss eines jeden Patienten überprüft wurde, um sicherzustellen, dass die Daten qualitativ hochwertig und vollständig sind.

Der Studie liegt keine Fallzahlschätzung zugrunde. Allerdings handelt es sich bei der Studie 270-201 um die erste Studie mit BMN 270 bei Menschen und eine valide Fallzahlschätzung war daher kaum möglich. Inwieweit die Fallzahl ausreicht, um belastbare Ergebnisse zu liefern, ist unklar.

Gemäß SAP ist keine formelle Zwischenanalyse der Studie vorgesehen, sondern lediglich eine Auswertung des primären Endpunktes, nachdem alle Patienten über mindestens 16 Wochen nachbeobachtet worden sind [55].

Gemäß Prüfplan sollte die Diagnose schwere Hämophilie auf Basis der gemessenen FVIII-Aktivität zu Studienbeginn gestellt werden. Mit Inkrafttreten von Amendment 2 des Prüfplans (26.05.2015) entfiel die Verpflichtung, die FVIII-Prophylaxe vor Studienbeginn vorübergehend abzusetzen [10]. Damit wurde Empfehlungen von Prüffärzten und Sachverständigen entsprochen, um das Blutungsrisiko vor der BMN 270-Infusion so niedrig wie möglich zu halten.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen [1]. Dennoch lassen sich bei Vorliegen dramatischer Effekte auch aus Studien niedrigerer Evidenz Aussagen zum Nutzen ableiten [15].

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Jährliche Rate aller und aller behandelten Blutungen	Verbrauch FVIII-Ersatztherapien pro Jahr	Andere Morbiditätsendpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	ja (Sicherheit)	ja	ja	ja WPAI+CIQ:HS FVIII-Spiegel EQ-5D-5L VAS	ja Haemo-QoL- A-Frage- bogen	ja UEs inkl. UEs von besonderem Interesse
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	ja (Sicherheit)	ja, Nur behandelte Blutungen pro Jahr	ja	ja FVIII-Spiegel	ja Haemo-QoL- A-Frage- bogen	ja Wie oben

4.3.2.3.3.1 Rate behandelter Blutungen pro Jahr – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Rate behandelter Blutungen pro Jahr (ABR)“

Studie	Operationalisierung
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	<p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen sekundären Endpunkt der Studie 270-301. Erfasst wurde die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden/Jahr. Dabei werden nur diejenigen Blutungen berücksichtigt, die eine Behandlung mit exogenen FVIII-Ersatztherapien erfordern. In der Analyse wird die Änderung der Blutungsrate gegenüber Baseline betrachtet.</p> <p>Behandelte Blutungsereignisse sind wie folgt definiert:</p> <p>Eine Blutung gilt als behandelt, wenn innerhalb von 72 Stunden (oder drei Kalendertagen) nach dem Ereignis eine Medikation zur Behandlung einer Blutung dokumentiert worden ist. Treten innerhalb von 24 Stunden oder eines Tages unterschiedliche Blutungen oder mehrere Blutungen an verschiedenen Stellen auf, wird jede dieser Blutungen als behandelte Blutung eingestuft, vorausgesetzt, die Behandlung erfolgt innerhalb von 72 Stunden (oder drei Kalendertagen). Zwei gleichartige Blutungen an derselben Stelle werden als eine Blutung gezählt, wenn die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden (oder drei Kalendertagen) nach der letzten Behandlung der ersten Blutung auftritt. Durch Operationen oder anderweitige Eingriffe bedingte Blutungen gelten nicht als behandelte Blutungen.</p> <p>Die Schwere der Blutungen wird anhand des FVIII-Verbrauchs bewertet. Bei den Patienten wurden hinsichtlich der Vorjahresblutungen mindestens das Datum, an dem die Blutung aufgetreten ist, die Art der Blutung, ob es sich um eine Spontan- oder traumatische Blutung handelt und ob diese behandelt wurde oder nicht dokumentiert. Hinsichtlich der FVIII-Vortherapie sind mindestens Angaben zum Datum, dem Produkt, der Dosis und der Indikation zur Ersatztherapie erforderlich gewesen.</p> <p>Die Patienten führten während der Studie ein Tagebuch, in dem Blutungsereignisse und der FVIII-Verbrauch aufgezeichnet wurde. Die Patienten wurden zu jeder Visite hinsichtlich neu aufgetretener UEs und Blutungen sowie ihrer Begleitmedikation befragt und die Tagebucheintragungen überprüft. Bis einschließlich Woche 36 fanden wöchentliche Visiten statt und beginnend mit Woche 38 bis zur Woche 52 zweiwöchentliche Visiten. Alle Patienten sind angehalten, während der Studienjahre 2-5 alle 12 Wochen sowie zum Jahresende in ihrem Studienzentrum vorstellig zu werden.</p> <p>Probanden, die die Definition des "Behandlungsversagens" erfüllen und einen abgekürzten Zeitplan einhalten möchten, bei denen aber die Vektorausscheidung nicht aus allen Flüssigkeiten verschwunden ist, müssen weiterhin alle 4 Wochen (im Jahr 2) oder alle 6 Wochen (in den Jahren 3-5) Proben zur Bewertung abgeben, bis die Vektorausscheidung verschwunden ist. Die Probanden können die Proben zu den vorgesehenen Studienterminen entweder vor Ort oder durch einen MN-Fachmann abgeben.</p> <p>Die „Rollover“-Patienten haben zu bestimmten Visiten die Möglichkeit, einem mobilen Pflegeservice in Anspruch zu nehmen oder die Klinik nur kurzfristig zur Entnahme der Laborproben aufzusuchen. In diesem Fall befragt die Pflegekraft den Patienten hinsichtlich UEs, Begleitmedikationen, Blutungen und Einsatz von FVIII-Ersatztherapien. Im zweiten Fall nimmt die Klinik mit dem Patienten via Telefon oder E-Mail Kontakt auf.</p> <p>Die Probanden wurden bei jedem Studienbesuch gebeten, die Anwendung einer Faktorerersatztherapie und die Anzahl der Blutungsepisoden seit dem letzten Besuch anzugeben. Diese Informationen wurden im Tagebuch des Probanden oder in anderen Probandenunterlagen festgehalten. Die Probanden wurden nachdrücklich aufgefordert, sich bei Verdacht auf Blutungen oder Blutungsepisoden innerhalb der ersten 30 Tage nach der BMN 270-Infusion unverzüglich an den Prüfarzt zu wenden, um Ratschläge zur</p>

Verabreichung von exogenem FVIII zu erhalten. Bei Probanden, bei denen es zu wiederholten Blutungsepisoden kam, besprachen der Prüfarzt und der medizinische Monitor, ob die vorherige FVIII-Prophylaxe wieder aufgenommen werden sollte.

Auswertungen

Bei dem derzeit vorliegenden Datenschnitt (15.11.2021) wurden zur Berechnung der Baseline-Blutungsrate retrospektive Daten über 12 Monate vor der Screening-Untersuchung und BMN 270-Infusion herangezogen (Population der direkt eingeschlossenen Patienten). Bei den „Rollover“-Patienten ist Baseline als der Zeitraum zwischen Einschluss in die Studie 270-902 und dem Tag der BMN 270-Infusion definiert. Post-Baseline werden die Blutungsraten bis zum letzten Messpunkt ab Woche 5 berechnet.

Der Endpunkt wird wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Zahl der Blutungsepisoden während des Berechnungszeitraums}}{\text{Berechnungszeitraum in Tagen}} \times 365,25$$

Die primäre Analyse der sekundären Endpunkte bezieht sich auf die 112 „Rollover“-Patienten, bei denen prospektiv erhobene Daten zum Vorverlauf über mindestens sechs Monate vorliegen. Zur statistischen Analyse des Endpunkts auf die jährliche Anzahl von Blutungen wurde ein Einstichproben-t-Test eingesetzt und auf Nicht-Unterlegenheit von BMN-270 gegenüber der FVIII-Prophylaxe (Blutungsrate in der Vorläuferstudie 270-902) geprüft. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze gilt 3,5. Die Hypothesen des Nichtunterlegenheitstests lauteten:

H_0 (Nullhypothese): Veränderung $\geq 3,5$ versus H_1 (Alternativhypothese): Veränderung $< 3,5$.

Bei Nicht-Unterlegenheit wird auf Überlegenheit von BMN 270 gegenüber der vorangegangenen FVIII-Prophylaxe getestet. Fehlende Werte werden durch den Median der Werte aller Patienten („observed cases“) ersetzt.

Es werden die Ergebnisse der direkt eingeschlossenen Patienten, der Rollover-Population und mITT-, sowie ITT-Population dargestellt. Dargestellt werden behandelte Blutungen in Woche 1-4, Post-Prophylaxe-52, Woche 53-104, sowie Post-Prophylaxe. Neben der Gesamtanzahl an behandelten Blutungen, wird die Blutungsrate ebenfalls analysiert nach:

- Gelenkblutungen
- Blutungen im Zielgelenk¹
- spontane Blutungen
- Blutungen bedingt durch Trauma

¹Die hier erhobenen „Zielgelenke“ (entsprechend der Bezeichnung in den Studienberichten 270-201 und 270-301) entsprechen laut Definition Problemgelenken, welche eines der folgenden Symptome aufweisen: Chronische Gelenkschmerzen, chronische Synovitis, hämophile Arthropathie, Bewegungseinschränkung oder wiederkehrende Blutungen [82].

270-201
(Datenschnitt
29.03.2022)

Datenerhebung

Auch in dieser Studie wird die Zahl der jährlich behandelten Blutungen als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Operationalisierung entspricht größtenteils denjenigen der Studie 270-301. Blutungen sind in der Studie 270-201 allerdings etwas anders definiert als in der Studie 270-301.

Behandelte Blutungsereignisse sind wie folgt definiert:

Als Blutungsereignisse gelten Blutungen oder damit einhergehende Symptome (oder auch mehrere, innerhalb eines Tages auftretender Blutungen), die den Einsatz von FVIII-Ersatztherapien erfordern.

Zusätzlich werden die Kriterien der „Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase“, Unterausschuss FVIII/FIX, zur Operationalisierung des Endpunkts eingesetzt. Danach gilt eine Blutung dann als behandelt, wenn dem Ereignis unmittelbar ein

Medikamenteneintrag zur Behandlung eines Blutungsereignisses bei Hämophilie folgt, unabhängig davon, wieviel Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung vergangen ist (d. h. keine Blutung dazwischen).

Die Angaben zum Vorverlauf der Erkrankung einschließlich Blutungsrate und FVIII-Verbrauch über die letzten sechs Monate beziehen sich auf die Krankenakten der Patienten. Die Patienten werden zu jeder Visite einschließlich Woche 52 befragt, ob in der Zwischenzeit Blutungen aufgetreten sind. Im zweiten Jahr finden die Visiten vierwöchentlich und anschließend sechswöchentlich statt. Wie ebenfalls zuvor für Studie 270-301 beschrieben, führen die Patienten während der Studie ein Tagebuch, in das sie Blutungsereignisse und FVIII-Behandlungen eintragen.

Auswertungen

Der Endpunkt wird wie für Studie 270-301 beschrieben im Vergleich zu den Vorjahresdaten ausgewertet.

Zur statistischen Analyse wird ein Poisson-Regressionsmodell gefolgt von einem Test auf Überdispersion eingesetzt. Sollte Überdispersion vorliegen, wird die Analyse mithilfe eines negativen binomialen Regressionsmodells wiederholt. Ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kann ebenfalls zur statistischen Analyse genutzt werden. Eine Imputation für fehlende Werte ist gemäß SAP nicht vorgesehen.

Neben der Gesamtanzahl an behandelten Blutungen, wird die Blutungsrate ebenfalls analysiert nach:

- Gelenkblutungen, ausschließlich Blutungen im Zielgelenk
- Blutungen im Zielgelenk¹
- spontane Blutungen
- Blutungen bedingt durch Trauma

¹ Die hier erhobenen „Zielgelenke“ (entsprechend der Bezeichnung in den Studienberichten 270-201 und 270-301) entsprechen laut Definition Problemgelenken, welche eines der folgenden Symptome aufweisen: Chronische Gelenkschmerzen, chronische Synovitis, hämophile Arthropathie, Bewegungseinschränkung oder wiederkehrende Blutungen [82].

ABR: Blutungsrate pro Jahr (annualised bleeding rate), eCRF: Elektronischer Erhebungsbogen (electronic case report form), FAS: Vollständiger Datensatz (full analysis set), FIX: Gerinnungsfaktor IX, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, ITT: Intention to treat, mITT: Modifiziertes intention to treat, PP: Protokollgemäß Behandelte (per protocol), SAP: Statistischer Analyseplan

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Rate behandelter Blutungen pro Jahr (ABR)“ - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	unklar	ja	nein	Entfällt ¹
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	Entfällt ¹	nein	nein	ja	nein	Entfällt ¹
¹ Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)***Verblindung der Endpunkterheber***

Die Studie ist nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Es wurden die Daten aller bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts behandelten Patienten mit einer Nachbeobachtung von mindestens 104 Wochen berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle direkt eingeschlossenen und „Rollover“-Patienten ausgewertet. Fehlende ABR-Werte nach der Baseline (falls vorhanden) wurden mit den ABR-Werten der Probanden zu Beginn der Studie + Medianwert der Veränderungen aller beobachteten Fälle der Probanden berechnet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungen des Endpunkts wurden ausführlich und transparent beschrieben und der Endpunkt insgesamt wie geplant ausgewertet. Die zusätzlichen Auswertungen getrennt nach Responder-Status (FVIII-Aktivität) erfolgten aus rein informativen Gründen und ergaben sich auch aus der Änderung der primären Endpunkte entsprechend der FDA-Vorgabe. Demnach liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Sonstige Aspekte

Die ABR vor Studienbeginn basiert bei dieser Kohorte auf den Krankenakten und/oder Angaben der Patienten über die letzten 12 Monate. Es handelt dabei um retrospektive Daten, die grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Die Mehrzahl der Hämophilie-Patienten behandelt ihre Blutungen selbst im häuslichen Umfeld [90]. Daher sind Verzerrungen bedingt durch Recall-Bias oder fehlende Angaben bei den direkt

eingeschlossenen Patienten möglich. Zudem können sich Erhebungen unter kontrollierten Studienbedingungen von denjenigen außerhalb der Studiensituation unterscheiden.

Der Prüfplan enthält keine Definition zur Behandlungsbedürftigkeit von Blutungsereignissen. Daher liegt es im Ermessen der behandelnden Ärzte und/oder Patienten, bei welchen Blutungen oder Ereignissen FVIII-Präparate eingesetzt werden. Dies kann zu potenziellen Verzerrungen führen, bildet den klinischen Alltag allerdings bestmöglich ab. Ein intra-individueller Vergleich kann diesbezüglich von Vorteil sein, da der Patient seine häusliche Behandlungsstrategie nach Einschluss in die Studie wahrscheinlich nicht grundsätzlich ändern wird.

Die Beobachtungsdauer kann sich zwischen der Prä- und Post-Phase unterscheiden. Um die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten auszugleichen, wird die individuelle Beobachtungszeit bei den Berechnungen berücksichtigt.

Die Daten zur ABR und Vorbehandlung wurden bei den „Rollover“-Patienten in der prospektiven NIS 270-902 erhoben. In der NIS 270-902 und Studie 270-301 zeichneten die Patienten die Blutungsereignisse in Tagebüchern auf und die Blutungsereignisse sowie die Begleitmedikation wurden während der Visiten regelmäßig überwacht und dokumentiert. Die Erhebung des Endpunkts ist daher zwischen der Prä- und Post-Phase bei den „Rollover“-Patienten vergleichbar und es wird keine Verzerrung angenommen.

Einer der direkt in die Studie eingeschlossenen Patienten wich von den übrigen Patienten dadurch ab, dass die Zahl der im Vorjahr behandelten Blutungen bei diesem Studienteilnehmer erheblich höher war (91,5 pro Jahr) als bei allen anderen. Dies kann zu möglichen Verzerrungen führen, da das Ergebnis stark durch diesen einen Patienten beeinflusst wird. Andererseits wird der Behandlungseffekt von BMN 270 dadurch abgeschwächt, dass ein Teil der Patienten bereits vor Studienbeginn keine behandlungsbedürftigen Blutungen hatte.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen [1]. Für die direkt in die Studie eingeschlossenen Patienten wird von dieser Einschätzung nicht abgewichen.

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, die generell als potenziell hoch verzerrt gilt, es sei denn, es liegt ein „dramatischer Effekt“ vor.

Studie 270-201: Dosiseskaltionsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)

Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie ist nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Es werden alle Behandelten in die Auswertungen einbezogen, fehlende Werte allerdings nicht imputiert. Daher ist nicht sichergestellt, dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungen des Endpunkts wurden insgesamt ausführlich und transparent beschrieben und der Endpunkt wie geplant ausgewertet. Es ergeben sich daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Hinsichtlich der retrospektiven Vorjahresdaten und sonstiger Verzerrungsaspekte gelten dieselben Einschätzungen wie oben für die Studie 270-301 beschrieben.

Zwischenanalysen der Studie waren gemäß SAP formell nicht vorgesehen.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen [1].

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies zulassen.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)**Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungsereignisse pro Jahr**

Tabelle 4-40 zeigt die annualisierte Gesamtrate behandelter Blutungen im Studienverlauf.

Tabelle 4-40: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	4,83 (6,47)	8,41 (19,90)	5,43 (10,04)	5,42 (9,96)
Median (Spanne)	2,80 (0,0, 33,1)	0,93 (0,0, 91,5)	2,04 (0,0, 91,5)	2,30 (0,0, 91,5)
BMN 270 Woche 1-4				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	1,73 (4,39)	3,11 (8,76)	1,99 (5,37)	1,96 (5,33)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 22,8)	0,00 (0,0, 34,2)	0,00 (0,0, 34,2)	0,00 (0,0, 34,2)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-3,10 (6,54)	-5,30 (14,98)	-3,45 (8,53)	-3,46 (8,47)
Median (Spanne)	-1,75 (-33,1, 11,4)	-0,90 (-57,2, 21,9)	-1,55 (-57,2, 21,9)	-1,65 (-57,2, 21,9)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	64,1	63,0	63,4	63,8
BMN 270 Post-Prophylaxe - Woche 52				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,85 (3,58)	1,44 (2,75)	0,94 (3,48)	0,95 (3,46)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 34,3)	0,00 (0,0, 11,1)	0,00 (0,0, 34,3)	0,00 (0,0, 34,3)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-3,98 (7,23)	-6,97 (20,10)	-4,50 (10,50)	-4,47 (10,42)
Median (Spanne)	-1,87 (-33,1, 29,3)	-0,93 (-91,5, 5,4)	-1,77 (-91,5, 29,3)	-1,77 (-91,5, 29,3)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	82,4	82,8	82,7	82,5
BMN 270 Woche 53-104				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,69 (2,62)	0,71 (1,45)	0,66 (2,44)	0,69 (2,46)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 21,4)	0,00 (0,0, 5,8)	0,00 (0,0, 21,4)	0,00 (0,0, 21,4)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-4,14 (6,44)	-7,70 (19,96)	-4,77 (10,03)	-4,72 (9,96)
Median (Spanne)	-1,95 (-33,1, 8,3)	-0,91 (-91,5, 1,9)	-1,80 (-91,5, 8,3)	-1,80 (-91,5, 8,3)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	85,7	91,6	87,8	87,2
BMN 270 Post-Prophylaxe				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,75 (2,44)	1,37 (2,88)	0,75 (2,31)	0,85 (2,52)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 17,3)	0,00 (0,0, 12,8)	0,00 (0,0, 17,3)	0,00 (0,0, 17,3)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-4,08 (6,57)	-7,04 (20,17)	-4,68 (10,09)	-4,57 (10,07)
Median (Spanne)	-2,30 (-33,1, 12,4) -5,31, -2,85	-0,91 (-91,5, 7,0) -15,98, 1,90	-1,82 (-91,5, 12,4) -6,42, -2,94	-1,80 (-91,5, 12,4) -6,29, -2,85
95 % KI	<0,0001	0,1164	<0,0001	<0,0001
p-Wert (t-Test)	<0,0001	0,0268	<0,0001	<0,0001

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
p-Wert (Wilcoxon signed-rank Test)				
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	84,5	83,7	86,1	84,3
Follow-up (Tage)				
Mittelwert (SD)	761,76 (73,11)	1126,64 (181,02)	816,23 (162,71)	821,66 (167,46)
Median (Spanne)	739,00 (636,0, 1000,0)	1181,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350,0)
<p>Δ: Änderung, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: Versus</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden während des Berechnungszeitraums / Gesamtzahl der Tage während des Berechnungszeitraums) * 365,25</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.2.2.1.1, Tabelle 14.2.2.2.1.2, Tabelle 14.2.2.2.1.3</p>				

Bei der Betrachtung der ABR aller Blutungen, die eine Behandlung mit FVIII benötigen, zeigt sich durch die Behandlung mit BMN 270 ein deutlicher Rückgang im Vergleich zu den Baseline-Werten in allen vier dargestellten Populationen (Tabelle 4-40). In der Beobachtungszeit vor Einschluss in die Studie 270-301 hatten die Patienten unter FVIII-Prophylaxe im Mittel in der mITT und ITT-Population 5,43 (SD 10,04) bzw. 5,42 (SD 9,96) behandelte Blutungen pro Jahr. Dabei zeigen die Daten der Rollover-Population, welche im Zuge der Studie 270-902 erhoben wurden, eine jährliche Blutungsrate von 4,83 (SD 6,47) und die Daten der direkt eingeschlossenen Patienten zeigen eine jährliche Rate von Blutungen von 8,41 (SD 19,90).

Im Zeitraum Post-Prophylaxe bis Woche 52 kommt es in der mITT und ITT-Population zu einem Rückgang um im Mittel -4,50 (SD 10,50) bzw. -4,47 (SD 10,42) Blutungen pro Jahr, welche eine Behandlung mit FVIII benötigen. Die Blutungsrate sinkt in der mITT-Population auf 0,94 (SD 3,48) und in der ITT-Population auf 0,95 (3,46) behandelte Blutungen pro Jahr. Bei den direkt eingeschlossenen Probanden (n=22) ist eine mittlere Blutungsrate von 1,44 (2,75) mit FVIII-behandelte Blutungen pro Jahr nach 52 Wochen post-Prophylaxe feststellbar, was einem Rückgang von -6,97 (SD 20,10) entspricht. In der Rollover-Population, bei welcher die Baseline-Werte in der Studie 270-902 erhoben wurden, liegt ein Rückgang von -3,98 (SD 7,23) vor, sodass die Patienten im Mittel nur noch 0,85 (SD 3,58) FVIII-behandelte Blutungen pro Jahr haben. Insgesamt sind die mit FVIII-behandelten Blutungen durch die Therapie mit BMN 270 um über 82 % im Vergleich zu Baseline zurückgegangen.

Bei der Betrachtung des in der Studie 270-301 bis zum Datenschnitt 15.11.2021 erhobenen

Post-Prophylaxe-Zeitraum verdeutlicht sich der signifikant positive Effekt der BMN 270-Behandlung auf die jährlichen Blutungen, welche eine exogene FVIII-Therapie benötigen. Mit einer mittleren ABR von 0,75 (SD 2,31) bzw. 0,85 (SD 2,52) behandlungsbedürftigen Blutungen pro Jahr weisen die Patienten der mITT- und ITT-Populationen einen statistisch signifikanten mittleren Rückgang von -4,68 (SD 10,09, $p < 0,0001$) bzw. -4,57 (SD 10,07, $p < 0,0001$) behandlungsbedürftigen Blutungen pro Jahr auf. Dies entspricht einer Reduktion der ABR um 86,1 % bzw. 84,3 %. Dabei zeigen die direkt eingeschlossenen Patienten einen mittleren Rückgang um 83,7 % auf 1,37 (SD 2,88) mit FVIII behandelte Blutungen pro Jahr und die Patienten der Rollover-Population 84,5 % auf 0,75 (SD 2,44) Blutungen.

Rate behandlungsbedürftiger Blutungsereignisse pro Jahr getrennt nach Ursache und Lokalisation

Behandelte Gelenkblutungen pro Jahr

Tabelle 4-41 zeigt die ABR der behandelten Gelenkblutungen.

Tabelle 4-41: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern – Behandelte Gelenkblutungen (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	2,80 (4,26)	3,36 (7,29)	2,92 (4,89)	2,89 (4,86)
Median (Spanne)	1,35 (0,0, 23,1)	0,91 (0,0, 33,6)	1,22 (0,0, 33,6)	1,22 (0,0, 33,6)
BMN 270 Woche 1-4				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,92 (3,12)	1,56 (7,30)	1,04 (4,10)	1,02 (4,07)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 11,4)	0,00 (0,0, 34,2)	0,00 (0,0, 34,2)	0,00 (0,0, 34,2)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-1,88 (4,67)	-1,80 (2,79)	-1,88 (4,44)	-1,87 (4,41)
Median (Spanne)	-1,02 (-20,5, 11,4)	-0,90 (-9,3, 0,6)	-0,91 (-20,5, 11,4)	-0,91 (-20,5, 11,4)
BMN 270 Post-Prophylaxe - Woche 52				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,47 (2,02)	0,61 (1,15)	0,49 (1,91)	0,49 (1,90)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 17,7)	0,00 (0,0, 3,7)	0,00 (0,0, 17,7)	0,00 (0,0, 17,7)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-2,33 (4,59)	-2,75 (7,37)	-2,43 (5,14)	-2,40 (5,11)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Median (Spanne)	-1,22 (-22,0, 16,1)	-0,91 (-33,6, 2,2)	-0,99 (-33,6, 16,1)	-0,99 (-33,6, 16,1)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	83,2	81,7	83,1	82,9
BMN 270 Woche 53-104				
ABR²				
Mittelwert (SD)	0,51 (2,36)	0,40 (0,72)	0,48 (2,19)	0,49 (2,17)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 21,4)	0,00 (0,0, 1,9)	0,00 (0,0, 21,4)	0,00 (0,0, 21,4)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-2,29 (4,39)	-2,96 (7,39)	-2,44 (5,00)	-2,40 (4,98)
Median (Spanne)	-0,99 (-23,1, 7,5)	-0,91 (-33,6, 1,9)	-0,93 (-33,6, 7,5)	-0,93 (-33,6, 7,5)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	81,9	88,1	83,5	83,1
BMN 270 Post-Prophylaxe				
ABR²				
Mittelwert (SD)	0,48 (1,77)	0,58 (0,94)	0,47 (1,64)	0,50 (1,66)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 12,3)	0,00 (0,0, 4,0)	0,00 (0,0, 12,3)	0,00 (0,0, 12,3)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-2,32 (4,30)	-2,78 (7,40)	-2,46 (4,91)	-2,40 (4,91)
Median (Spanne)	-0,99 (-22,6, 7,5)	-0,91 (-33,6, 4,0)	-0,93 (-33,6, 7,5)	-0,93 (-33,6, 7,5)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	82,9	82,8	84,1	82,9
Follow-up (Tage)				
Mittelwert (SD)	761,76 (73,11)	1126,64 (181,02)	816,23 (162,71)	821,66 (167,46)
Median (Spanne)	739,00 (636,0, 1000,0)	1181,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350)	741,00 (431,0, 1350)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
<p>Δ: Änderung, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: Versus</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden während des Berechnungszeitraums / Gesamtzahl der Tage während des Berechnungszeitraums) * 365,25</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.4.2.2</p>				

Bei der Betrachtung der Rate der jährlichen mit exogenem FVIII-behandelten Blutungen bezogen auf die behandelten Gelenkblutungen zeigt sich, dass es durch die BMN 270-Therapie zu einer deutlichen Reduktion der behandelten Gelenkblutungen kommt (Tabelle 4-41).

Vor Beginn der Studie 270-301 unter FVIII-Prophylaxe kam es im Mittel in der mITT und der ITT-Population zu 2,92 (SD 4,89) bzw. 2,89 (SD 4,86) behandelten Gelenkblutungen pro Jahr. Dabei lagen bei den Patienten der direkt eingeschlossenen Population im Mittel eine Rate von 2,80 (SD 4,26) behandelte Gelenkblutungen pro Jahr vor, während in der Studie 270-902 in der Rollover-Population eine mittlere jährliche Rate von 3,36 (SD 7,29) mit FVIII-behandelte Gelenkblutungen festgestellt wurde.

Durch die Therapie mit BMN 270 kam es im ersten Therapiejahr (Post-Prophylaxe bis Woche 52) in allen vier betrachteten Populationen zu einem deutlichen Rückgang der jährlichen Rate der mit FVIII-behandelten Gelenkblutungen. In der mITT und ITT-Population zeigt sich ein Rückgang im Mittel um -2,43 (SD 5,14) bzw. -2,40 (SD 5,11) auf eine Rate von 0,49 (SD 1,91) behandelten Gelenkblutungen pro Jahr in der mITT-Population und 0,49 (SD 1,90) in der ITT-Population. Bei den direkt eingeschlossenen Patienten ist ein mittlerer Rückgang von 81,7 % (-2,75; SD 7,37) im Vergleich zu Baseline auf eine jährliche behandelte Gelenkblutungsrate von 0,61 (SD 1,15) vorhanden. Bei den Rollover-Probanden entspricht der mittlere Rückgang der behandelten Gelenkblutungen nach 52 Wochen Post-Prophylaxe 83,2 %. Die jährliche Blutungsrate der behandelten Gelenkblutungen sinkt in dieser Population im Mittel -2,33 (SD 4,59) auf 0,47 (SD 2,02) mit FVIII-behandelte Gelenkblutungen.

Bei der Betrachtung des in der Studie 270-301 bis zum Datenschnitt 15.11.2021 erhobenen Post-Prophylaxe-Zeitraums zeigt sich der Erfolg der Therapie mit BMN 270. Der Post-Prophylaxe-Zeitraum beträgt in der Rollover-Population im Mittel 761,76 (SD 73,11) Tage und in der Population der direkt eingeschlossenen Probanden 1126,64 (SD 181,02) Tage.

Die mit FVIII-behandelten Gelenkblutungen sind in der mITT und ITT-Population im Vergleich zu Baseline im Post-Prophylaxe-Zeitraum im Mittel um 84,1 % bzw. 82,9 % zurückgegangen, sodass die Probanden nur noch eine behandlungsbedürftige jährliche

Gelenkblutungsrate von 0,47 (SD 1,64) bzw. 0,50 (SD 1,66) Blutungen aufweisen. Dabei zeigen die direkt eingeschlossenen Patienten einen Rückgang der Rate um 82,8 % auf 0,58 (SD 0,94) mit FVIII behandelte Gelenkblutungen pro Jahr und die Patienten der Rollover-Population 82,9 % auf 0,48 (SD 1,77) Gelenkblutungen.

Behandelte Blutungen in Zielgelenk(e) pro Jahr

Tabelle 4-42 zeigt die ABR behandelter Zielgelenkblutungen.

Tabelle 4-42: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern – Behandelte Blutungen im Zielgelenk (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,47 (1,55)	1,48 (5,36)	0,65 (2,60)	0,64 (2,58)
Median (Spanne)	0,00 (0,00, 9,2)	0,00 (0,00, 25,2)	0,00 (0,00, 25,2)	0,00 (0,00, 25,2)
BMN 270 Woche 1-4				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,31 (1,85)	1,04 (4,87)	0,43 (2,60)	0,43 (2,58)
Median (Spanne)	0,00 (0,00, 11,4)	0,00 (0,00, 22,8)	0,00 (0,00, 22,8)	0,00 (0,00, 22,8)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-0,17 (2,09)	-0,44 (0,88)	-0,22 (1,96)	-0,21 (1,94)
Median (Spanne)	0,00 (-9,2, 11,4)	0,00 (-2,7, 0,0)	0,00 (-9,2, 11,4)	0,00 (-9,2, 11,4)
BMN 270 Post-Prophylaxe - Woche 52				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,08 (0,44)	0,00 (0,00)	0,06 (0,40)	0,06 (0,40)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 3,3)	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,0, 3,3)	0,00 (0,0, 3,3)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-0,40 (1,36)	-1,48 (5,36)	-0,58 (2,51)	-0,58 (2,49)
Median (Spanne)	0,00 (-8,0, 1,1)	0,00 (-25,2, 0,0)	0,00 (-25,2, 1,1)	0,00 (-25,2, 1,1)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	84,1	100,0	90,1	90,1

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
BMN 270 Woche 53-104				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,05 (0,50)	0,00 (0,00)	0,05 (0,46)	0,05 (0,45)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 5,2)	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,0, 5,2)	0,00 (0,0, 5,2)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-0,42 (1,61)	-1,48 (5,36)	-0,60 (2,63)	-0,59 (2,62)
Median (Spanne)	0,00 (-9,2, 5,2)	0,00 (-25,2, 0,0)	0,00 (-25,2, 5,2)	0,00 (-25,2, 5,2)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	88,5	100,0	92,8	92,8
BMN 270 Post-Prophylaxe				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,07 (0,37)	0,00 (0,00)	0,06 (0,34)	0,05 (0,34)
Median (Spanne)	0,00 (0,00, 3,2)	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,00, 3,2)	0,00 (0,00, 3,2)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-0,41 (1,46)	-1,48 (5,36)	-0,59 (2,56)	-0,58 (2,54)
Median (Spanne)	0,00 (-8,0, 3,2)	0,00 (-25,2, 0,0)	0,00 (-25,2, 3,2)	0,00 (-25,2, 3,2)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	86,3	100,0	91,5	91,5
Follow-up (Tage)				
Mittelwert (SD)	761,76 (73,11)	1126,64 (181,02)	816,23 (162,71)	821,66 (167,46)
Median (Spanne)	739,00 (636,0, 1000,0)	1181,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350)	741,00 (431,0, 1350)
<p>Δ: Änderung, ABR: annualisierte Blutungsrate (annualised bleeding rate), FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: Versus</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden während des Berechnungszeitraums / Gesamtzahl der Tage während des Berechnungszeitraums) * 365,25</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.4.2.3</p>				

Bei der Betrachtung der Rate der jährlichen mit exogenem FVIII-behandelten Blutungen bezogen auf die behandelten Blutungen im Zielgelenk zeigt sich, dass es durch die BMN 270-Therapie zu einer deutlichen Reduktion der behandelten Blutungen im Zielgelenk kommt (Tabelle 4-42).

Als Baseline konnten unter FVIII-Prophylaxe im Mittel in der mITT und der ITT-Population eine Rate von 0,65 (SD 2,60) bzw. 0,64 (SD 2,58) behandelten Blutungen im Zielgelenk pro Jahr festgestellt werden. Bei den direkt eingeschlossenen Patienten lag die Rate der behandelten Blutungen im Zielgelenk bei 1,48 (SD 5,36) und bei den Rollover-Patienten der Studie 270-902 bei einer jährlichen Rate von 0,47 (SD 1,55) mit FVIII-behandelten Blutungen im Zielgelenk.

Bei der Betrachtung des in der Studie 270-301 bis zum Datenschnitt 15.11.2021 erhobenen Post-Prophylaxe-Zeitraums zeigt sich der Erfolg der Therapie mit BMN 270. Der Post-Prophylaxe-Zeitraum beträgt in der Rollover-Population im Mittel 761,76 (SD 73,11) Tage und in der Population der direkt eingeschlossenen Probanden 1126,64 (SD 181,02) Tage.

Die Rate der mit FVIII-behandelten Blutungen im Zielgelenk ist in der mITT und ITT-Population im Vergleich zu Baseline im Post-Prophylaxe-Zeitraum im Mittel jeweils zu 91,5 % zurückgegangen. Dies entspricht einer jährlichen mit FVIII-behandelten Blutungsrate im Zielgelenk von 0,06 (SD 0,34) in der mITT-Population und 0,05 (SD 0,34) in der ITT-Population. Bei den direkt eingeschlossenen Patienten konnte im Zeitraum der Studie 270-301 über mindestens 3 Jahre keine Blutungen im Zielgelenk festgestellt werden. Bei der Rollover-Population kam es zu einer jährlichen Blutungsrate von FVIII-behandelten Blutungen im Zielgelenk von 0,07 (SD 0,37) und somit einen Rückgang im Vergleich zu Baseline von 86,3 %.

Rate behandelter Spontanblutungen pro Jahr

Tabelle 4-43 zeigt die ABR behandelter Spontanblutungen.

Tabelle 4-43: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern – Behandelte Spontanblutungen (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	1,96 (3,45)	2,25 (4,20)	1,99 (3,60)	2,00 (3,57)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 21,3)	0,90 (0,0, 18,3)	0,00 (0,0, 21,3)	0,00 (0,0, 21,3)
BMN 270 Woche 1-4				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	1,02 (3,61)	1,04 (3,36)	1,04 (3,58)	1,02 (3,56)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 22,8)	0,00 (0,0, 11,4)	0,00 (0,0, 22,8)	0,00 (0,0, 22,8)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Δ ABR vs, Baseline				
Mittelwert (SD)	-0,94 (4,08)	-1,22 (5,36)	-0,95 (4,32)	-0,98 (4,29)
Median (Spanne)	0,00 (-21,3, 11,4)	0,00 (-18,3, 9,6)	0,00 (-21,3, 11,4)	0,00 (-21,3, 11,4)
BMN 270 Post-Prophylaxe - Woche 52				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,39 (1,75)	0,37 (1,14)	0,40 (1,67)	0,39 (1,66)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 15,4)	0,00 (0,0, 4,9)	0,00 (0,0, 15,4)	0,00 (0,0, 15,4)
Δ ABR vs, Baseline				
Mittelwert (SD)	-1,56 (3,64)	-1,88 (4,32)	-1,60 (3,77)	-1,61 (3,74)
Median (Spanne)	0,00 (-21,3, 12,1)	-0,45 (-18,3, 2,2)	0,00 (-21,3, 12,1)	0,00 (-21,3, 12,1)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	79,9	83,5	80,1	80,5
BMN 270 Woche 53-104				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,39 (2,18)	0,13 (0,46)	0,34 (2,01)	0,35 (2,00)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 21,4)	0,00 (0,0, 1,9)	0,00 (0,0, 21,4)	0,00 (0,0, 21,4)
Δ ABR vs, Baseline				
Mittelwert (SD)	-1,56 (3,17)	-2,12 (4,23)	-1,65 (3,38)	-1,65 (3,35)
Median (Spanne)	0,00 (-21,3, 5,2)	-0,90 (-18,3, 1,0)	0,00 (-21,3, 5,2)	0,00 (-21,3, 5,2)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	79,8	94,1	82,8	82,5
BMN 270 Post-Prophylaxe				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,40 (1,66)	0,55 (1,63)	0,37 (1,53)	0,42 (1,65)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 12,8)	0,00 (0,0, 7,6)	0,00 (0,0, 12,8)	0,00 (0,0, 12,8)
Δ ABR vs, Baseline				
Mittelwert (SD)	-1,56 (3,24)	-1,71 (4,36)	-1,63 (3,41)	-1,58 (3,43)
Median (Spanne)	0,00 (21,3, 7,2)	-0,45 (-18,3, 4,7)	0,00 (21,3, 7,2)	0,00 (21,3, 7,2)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	79,7	75,7	81,7	79,0

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up (Tage)				
Mittelwert (SD)	761,76 (73,11)	1126,64 (181,02)	816,23 (162,71)	821,66 (167,46)
Median (Spanne)	739,00 (636,0, 1000,0)	1181,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350)	741,00 (431,0, 1350)
<p>Δ: Änderung, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: Versus</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden während des Berechnungszeitraums / Gesamtzahl der Tage während des Berechnungszeitraums) * 365,25</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.4.2.4</p>				

Die Rate der jährlichen mit exogenem FVIII-behandelten Blutungen bezogen auf Spontanblutungen zeigt, dass die BMN 270-Therapie zu einer deutlichen Reduktion der Rate führt (Tabelle 4-43).

In der Studie 270-301 umschließt der Post-Prophylaxe-Zeitraum in der Rollover-Population im Mittel 761,76 (SD 73,11) Tage und in der Population der direkt eingeschlossenen Probanden 1126,64 (SD 181,02) Tage.

In der mITT-Population konnte als Basiswert im Mittel eine jährliche zu behandelnde Blutungsrate von Spontanblutungen von 1,99 (SD 3,60) festgestellt werden, welche im Studienverlauf eine Reduktion um -1,63 (SD 3,41) auf eine FVIII-behandelte Spontanblutungsrate von 0,37 (SD 1,53) sinkt durch die Behandlung mit BMN 270. Dies entspricht einem Rückgang der jährlichen Blutungsrate der behandelten Spontanblutungen in der mITT-Population um 81,7 %. In der ITT-Population lässt sich ein Rückgang der Rate um 79,0 % feststellen. Dabei reduziert sich die Rate der mit FVIII-behandelten Spontanblutungen von 2,00 (SD 3,57) auf 0,42 (SD 1,65) im Post-Prophylaxe-Zeitraum. Die jährliche Blutungsrate der behandelten Spontanblutungen der direkt eingeschlossenen Population sinkt im Post-Prophylaxe-Zeitraum von einem Ausgangswert von 2,25 (SD 4,20) auf 0,55 (SD 1,63). Die für diese Population vorhandenen Daten von über 3 Jahren zeigen, dass die Behandlung mit BMN 270 zu einer Reduktion der behandelten Spontanblutungen im Mittel um 75,7 % führt. Bei der Rollover-Population konnte anhand der Studie 270-902 eine jährliche Rate von behandelten Spontanblutungen von 1,96 (SD 3,45) festgestellt werden. Nach Behandlung mit BMN 270 zeigt sich in dieser Population ein Rückgang der Blutungen um 79,7 % auf eine jährliche Blutungsrate von behandelten Spontanblutungen von 0,40 (SD 1,66).

Behandelte traumatische Blutungen pro Jahr

Tabelle 4-44 zeigt die ABR behandelter, traumatisch bedingter Blutungen.

Tabelle 4-44: Jährliche Rate der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern – Behandelte Blutungen bedingt durch Trauma (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	2,87 (5,20)	6,16 (18,87)	3,44 (9,02)	3,41 (8,96)
Median (Spanne)	1,14 (0,0, 30,5)	0,00 (0,0, 88,7)	0,95 (0,0, 88,7)	0,95 (0,0, 88,7)
BMN 270 Woche 1-4				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,71 (2,78)	2,08 (6,72)	0,95 (3,74)	0,94 (3,72)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 11,4)	0,00 (0,0, 22,8)	0,00 (0,0, 22,8)	0,00 (0,0, 22,8)
Δ ABR vs, Baseline				
Mittelwert (SD)	-2,16 (5,33)	-4,08 (15,27)	-2,49 (7,87)	-2,48 (7,81)
Median (Spanne)	-1,06 (-30,5, 11,4)	0,00 (-65,9, 21,9)	-0,90 (-65,9, 21,9)	-0,90 (-65,9, 21,9)
BMN 270 Post-Prophylaxe - Woche 52				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,46 (2,01)	1,07 (1,82)	0,54 (2,00)	0,56 (1,99)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 18,9)	0,00 (0,0, 6,2)	0,00 (0,0, 18,9)	0,00 (0,0, 18,9)
Δ ABR vs, Baseline				
Mittelwert (SD)	-2,42 (5,52)	-5,09 (18,95)	-2,90 (9,18)	-2,85 (9,12)
Median (Spanne)	-0,10 (-30,5, 17,3)	0,00 (-88,7, 3,3)	0,00 (-88,7, 17,3)	0,00 (-88,7, 17,3)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	84,1	82,6	84,2	83,6
BMN 270 Woche 53-104				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,30 (1,06)	0,58 (1,11)	0,32 (1,03)	0,34 (1,07)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 6,8)	0,00 (0,0, 3,9)	0,00 (0,0, 6,8)	0,00 (0,0, 6,8)
Δ ABR vs, Baseline				
Mittelwert (SD)	-2,58 (5,21)	-5,58 (18,95)	-3,12 (9,03)	-3,07 (8,98)

Median (Spanne)	-0,60 (-30,5, 3,1)	0,00 (-88,7, 1,9)	-0,40 (-88,7, 3,1)	-0,13 (-88,7, 3,1)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	89,7	90,7	90,7	90,0
BMN 270 Post-Prophylaxe				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	0,35 (1,12)	0,82 (1,39)	0,39 (1,11)	0,43 (1,18)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 8,6)	0,00 (0,0, 5,2)	0,00 (0,0, 8,6)	0,00 (0,0, 8,6)
Δ ABR vs, Baseline				
Mittelwert (SD)	-2,52 (5,24)	-5,34 (18,98)	-3,06 (9,04)	-2,98 (9,00)
Median (Spanne)	-0,59 (-30,5, 7,0)	0,00 (-88,7, 2,3)	-0,26 (-88,7, 7,0)	-0,11 (-88,7, 7,0)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	87,7	86,6	88,7	87,4
Follow-up (Tage)				
Mittelwert (SD)	761,76 (73,11)	1126,64 (181,02)	816,23 (162,71)	821,66 (167,46)
Median (Spanne)	739,00 (636,0, 1000,0)	1181,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350)	741,00 (431,0, 1350)
<p>Δ: Änderung, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: Versus</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden während des Berechnungszeitraums / Gesamtzahl der Tage während des Berechnungszeitraums) * 365,25</p>				
Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.4.2.5				

Bei der Rate der jährlichen mit exogenem FVIII-behandelten Blutungen bezogen auf Blutungen bedingt durch Trauma senkt die BMN 270-Therapie deutlich die durch Trauma ausgelösten Blutungen, die behandelt werden müssen (Tabelle 4-44).

Der Post-Prophylaxe-Zeitraum der Studie 270-301 dauerte bei Patienten der Rollover-Population im Mittel 761,76 (SD 73,11) Tage und in der Population der direkt eingeschlossenen Patienten 1126,64 (SD 181,02) Tage.

Vor Beginn der Studie 270-301 kam es unter FVIII-Prophylaxe in der mITT-Population zu einer Trauma-bedingten behandelten jährlichen Blutungsrate von 3,44 (SD 9,02). Nach der Therapie mit BMN 270 ohne weitere FVIII-Prophylaxe senkte sich die jährliche Rate der Trauma-bedingten Blutungen im Mittel auf 0,39 (SD 1,11), was einer Reduktion von 88,7 % entspricht. In der ITT-Population sank die Rate bei Trauma-bedingten behandelten Blutungen

von jährlich 3,41 (SD 8,96) um 87,4 % auf 0,43 (SD 1,18). Die Trauma-bedingte behandelte Blutungsrate der Patienten der direkt eingeschlossenen Population wurde über 3 Jahre nachverfolgt und reduzierte sich von 6,16 (SD 18,87) unter FVIII-Prophylaxe auf 0,82 (SD 1,39) ohne FVIII-Prophylaxe durch die Therapie mit BMN 270. Dies entspricht einem Rückgang der zu behandelnden Trauma-bedingten Blutungen von 86,6 %.

In der Rollover-Population zeigt sich, basierend auf den Daten der Studie 270-902 ein Rückgang der mit FVIII-behandelten Trauma-bedingten Blutungsrate von 87,7 % von 2,87 (SD 5,20) unter FVIII-Prophylaxe zu 0,35 (SD 1,12) im Post-Prophylaxe-Zeitraum der Studie 270-301.

Schwere der behandelten Blutungen

Tabelle 4-45 zeigt den Schweregrad der Blutungen.

Tabelle 4-45: Schweregrad der Blutungen, die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern und Dauer der FVIII-Ersatztherapie (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Schweregrad der behandelten Blutungen, n (%)²				
Mild	142 (83,5)	68 (69,4)	176 (80,0)	210 (78,4)
Moderat	28 (16,5)	28 (28,6)	43 (19,5)	56 (20,9)
Schwer	0 (0,0)	2 (2,0)	1 (0,5)	2 (0,7)
Höchster Schweregrad der behandelten Blutungen, n (%)^{3, 4}				
Keine Blutungen	52 (46,4)	8 (36,4)	60 (45,5)	60 (44,8)
Mild	13 (11,6)	4 (18,2)	16 (12,1)	17 (12,7)
Moderat	17 (15,2)	4 (18,2)	21 (15,9)	21 (15,7)
Schwer	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (0,8)	2 (1,5)
Anzahl der Tage mit FVIII-Einsatz zur Behandlung von Blutungen²				
Blutungen	170	98	220	268
Mittelwert (SD)	1,3 (0,7)	1,4 (1,3)	1,3 (0,7)	1,3 (1,0)
Median (Spanne)	1,0 (1, 5)	1,0 (1, 12)	1,0 (1, 5)	1,0 (1, 12)
Intervall zwischen Beginn und Ende der Anwendung von FVIII zur Behandlung von Blutungen, Tage²				
Blutungen	170	98	220	268
Mittelwert (SD)	1,4 (0,9)	1,5 (1,4)	1,4 (0,9)	1,4 (1,1)

Median (Spanne)	1,0 (1, 5)	1,0 (1, 12)	1,0 (1, 5)	1,0 (1, 12)
FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: Versus ¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten. ² Basierend auf der Gesamtzahl der behandelten Blutungen in jeder Analysepopulation während des Post-FVIII-Prophylaxezeitraums. ³ Der Prozentsatz wurde unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (N) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet. ⁴ Die Schwere der Blutung wurde auf der Grundlage des FVIII-Einsatzes im entsprechenden Behandlungsverlauf kategorisiert. Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.2.2.3				

In der Studie 270-301 traten im Zeitraum Post-Prophylaxe in der mITT-Population 176 (80 %) „milde“ Blutungen auf, 43 (19,5 %) Blutungen mit dem Schweregrad „moderat“ und 1 (0,5 %) Blutung war der Kategorie „schwere“ zugeordnet (Tabelle 4-45). Bei der Betrachtung des höchsten Schweregrades zeigt sich in der mITT-Population, dass in dem Post-Prophylaxe-Zeitraum bei 60 Patienten (45,5 %) keine Blutungen aufgetreten sind, bei 16 Patienten (12,1 %) traten „milde“ Blutungen auf. Bei 21 Studienteilnehmern (15,9 %) wurde eine Blutung der Kategorie „moderat“ als höchster Schweregrad festgestellt und bei einem Probanden (0,8 %) war eine „schwere“ Blutung im Studienzeitraum bis zum Datenschnitt aufgetreten.

Insgesamt kam es an 220 Tagen in der mITT-Population zu einem FVIII-Einsatz zur Behandlung einer Blutung, in der ITT-Population an 268 Tagen, in der Rollover-Population an 170 Tagen und bei den Patienten, die direkt in die Studie eingeschlossen wurden, erfolgte an 98 Tagen eine FVIII-Behandlung. Im Mittel dauerte der FVIII-Einsatz in der mITT-Population 1,4 (SD 0,9) Tage, in der ITT-Population 1,4 (SD 1,1) Tage, in der Rollover-Population 1,4 (SD 0,9) Tage und bei den direkt eingeschlossenen Patienten 1,5 (SD 1,4) Tage.

Insgesamt zeigt sich, dass durch die BMN 270-Therapie nahezu keine „schweren“ Blutungen während der Studie 270-301 auftraten und im Mittel der FVIII-Einsatz zur Behandlung einer Blutung in der mITT-Population bei nur 1,4 Tagen liegt.

Studie 270-201: Dosisesskalationsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)

Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungsereignisse pro Jahr

Tabelle 4-46 zeigt die annualisierte Gesamtrate behandelter Blutungen. Die statistischen Analysen sind in Tabelle 4-47 dargestellt. Es wurden zwei verschiedene Auswertungen vorgenommen, denen jeweils entweder die Definition der behandlungsbedürftigen Blutungen gemäß dem studienspezifischen SAP oder gemäß der ISTH zugrunde lag.

Tabelle 4-46: Jährliche Rate der Blutungen (ABR), die eine Behandlung mit exogenem

Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)	
	ABR gemäß SAP-Definition ¹	ABR gemäß ISTH-Definition ²
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII		
ABR		
Mittelwert (SD)	17,57 (14,71)	17,57 (14,71)
Median (Spanne)	24,00 (0,0, 40,0)	24,00 (0,0, 40,0)
BMN 270 Woche 1-4		
ABR		
Mittelwert (SD)	16,31 (14,52)	17,94 (22,69)
Median (Spanne)	11,41 (0,0, 45,7)	11,41 (0,0, 68,5)
Δ ABR vs. Baseline		kA
Mittelwert (SD)	-1,27 (18,71)	
Median (Spanne)	0,00 (-28,6, 21,8)	
BMN 270 Woche 5-52		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,93 (2,03)	1,24 (2,84)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 5,4)	0,00 (0,0, 7,6)
Δ ABR vs. Baseline		kA
Mittelwert (SD)	-16,64 (14,35)	
Median (Spanne)	-18,56 (-40,0, 0,0)	
BMN 270 Woche 5 bis ≥ 6 Jahre		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,66 (1,41)	0,73 (1,52)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 3,8)	0,00 (0,0, 4,1)
Δ ABR vs. Baseline		kA
Mittelwert (SD)	-16,91 (14,48)	
Median (Spanne)	-20,18 (-40,0, 0,0)	
Follow-up (Tage)		
Mittelwert (SD)	2201,71 (33,37)	2201,71 (33,37)
Median (Spanne)	2201,0 (2153,0, 2265,0)	2201,0 (2153,0, 2265,0)
<p>Δ: Änderung bezogen auf Baseline, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome, vs.: <i>Versus</i></p> <p>Die annualisierte Anzahl der Blutungsepisoden bzw. die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden im Berechnungszeitraum / Gesamtzahl der Tage im Berechnungszeitraum Zeitraum) * 365,25</p> <p>¹ Studienspezifische Definition laut SAP: Als Blutungsereignisse gelten Blutungen oder damit einhergehende Symptome (oder auch mehrere, innerhalb eines Tages auftretende Blutungen), die den Einsatz von FVIII-Ersatztherapien erfordern.</p> <p>² Definition laut ISTH: Eine Blutung gilt dann als behandelt, wenn dem Ereignis unmittelbar ein</p>		

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)	
	ABR gemäß SAP-Definition ¹	ABR gemäß ISTH-Definition ²
Medikamenteneintrag zur Behandlung eines Blutungsereignisses bei Hämophilie folgt, unabhängig davon, wieviel Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung vergangen ist (d. h. keine Blutung dazwischen). Nur Behandlungen, die als "Behandlung einer Blutungsepisode" erfasst wurden, wurden bei der Bestimmung einer behandelten Blutungsepisode berücksichtigt.		
Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.2.1.1.1, Tabelle 14.2.2.1.2.1		

Tabelle 4-47: Statistische Analyse des Endpunkts „Jährliche Rate der Blutungen (ABR), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern“ (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Zeitraum	Gesamtzahl aller Blutungsereignisse	Kumulierte Nachbeobachtungszeit ¹ (Tage)	Negative binomiale Regressionsanalyse		Regressionsanalyse nach Poisson	
			Effektschätzer ²	95 % KI	Effektschätzer ²	95 % KI
BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7), ABR gemäß SAP-Definition ³						
Baseline	123	2556,75	4,81	(1,76, 13,15)	4,81	(4,03, 5,74)
Woche 5-52	6	2352,00	0,26	(0,07, 0,91)	0,26	(0,11, 0,57)
Baseline	123	2556,75	4,81	(1,76, 13,15)	4,81	(4,03, 5,74)
Woche 5 bis ≥6 Jahre	28	15412,00	0,18	(0,05, 0,62)	0,18	(0,13, 0,26)
BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7), ABR gemäß ISTH-Definition ⁴						
Baseline	123	2556,75	4,81	(1,63, 14,18)	4,81	(4,03, 5,74)
Woche 5-52	8	2352,00	0,34	(0,10, 1,21)	0,34	(0,17, 0,68)
Baseline	123	2556,75	4,81	(1,45, 15,93)	4,81	(4,03, 5,74)
Woche 5 und Folgende	31	15412,00	0,20	(0,06, 0,69)	0,20	(0,14, 0,29)
<p>ABR: Annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl, vg: Vektorgenome</p> <p>¹ Die Summe der Nachbeobachtungszeiten aller Patienten (in Tagen).</p> <p>² Die zugehörigen Standardfehler wurden für den Endpunkt nicht berechnet.</p> <p>³ Studienspezifische Definition laut SAP: Als Blutungsereignisse gelten Blutungen oder damit einhergehende Symptome (oder auch mehrere, innerhalb eines Tages auftretende Blutungen), die den Einsatz von FVIII-Ersatztherapien erfordern.</p> <p>⁴ Definition laut ISTH: Eine Blutung gilt dann als behandelt, wenn dem Ereignis unmittelbar ein Medikamenteneintrag zur Behandlung eines Blutungsereignisses bei Hämophilie folgt, unabhängig davon, wieviel Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung vergangen ist (d. h. keine Blutung dazwischen). Nur Behandlungen, die als "Behandlung einer Blutungsepisode" erfasst wurden, wurden bei der Bestimmung einer behandelten Blutungsepisode berücksichtigt.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.2.1.1.6, Tabelle 14.2.2.1.1.5, Tabelle 14.2.2.1.2.5, Tabelle 14.2.2.1.2.6</p>						

Die Anzahl an jährlichen behandlungsbedürftigen Blutungen gemäß der studienspezifischen Definition nahm ausgehend von durchschnittlich (SD) 17,57 (14,71) unter FVIII-Vorbehandlung auf 0,93 (2,03) zwischen Woche 5 und 52 und 0,66 (1,41) berechnet über den gesamten Beobachtungszeitraum beginnend mit Woche 5 (bis ≥ 6 Jahre) nach der Infusion von BMN 270, in einer Dosierung von 6E13 vg/kg KG ab (Tabelle 4-46). Dies entspricht durchschnittlich (SD) 16,64 (14,35) bzw. 17,05 (14,49) weniger behandelten Blutungen pro Jahr nach der Infusion von BMN 270 gegenüber der FVIII-Vortherapie. Insgesamt erfolgte eine Nachverfolgung von durchschnittlich (SD) 2201,71 (33,37) Tagen. Bezogen auf den Zeitraum Woche 5 und Folgende, senkte BMN 270 die Zahl der jährlich behandelten Blutungen um mehr als das 20-fache im Vergleich zur FVIII-Vortherapie. Über alle Analysen hinweg (Woche 5 und Folgende) liegt die ABR im Median nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 bei Null.

Die ABR gemäß ISTH-Definition nahm ausgehend von durchschnittlich (SD) 17,57 (14,71) unter FVIII-Vorbehandlung auf 1,24 (2,84) zwischen Woche 5 und 52 und 0,73 (1,52) pro Jahr bezogen auf Woche fünf bis ≥ 6 Jahre nach der Infusion von BMN 270 in einer Dosierung von 6E13 vg/kg KG ab (Tabelle 4-46). Für alle Analysen (ab Woche 5 und Folgende) beträgt der Median nach der Infusion von BMN 270 Null. Auch bei unterschiedlicher Operationalisierung senkt BMN 270 in einer Dosierung von 6E13 vg/kg KG die Zahl der behandlungsbedürftigen Blutungen pro Jahr gegenüber der FVIII-Vortherapie erheblich ab.

Die negativ binomiale und Regressionsanalyse nach Poisson zeigen gegenüber der FVIII-Vortherapie übereinstimmend eine deutliche Abnahme der jährlich mit FVIII-Ersatztherapien behandelten Blutungsepisoden nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 (Tabelle 4-47).

Auch unter Einsatz der ISTH-Kriterien zur Definition behandelter Blutungen senkte BMN 270 die Zahl der Blutungen verglichen mit der FVIII-Vortherapie deutlich ab, wie die negativ binomiale und Regressionsanalyse nach Poisson zeigen (Tabelle 4-47).

Rate behandlungsbedürftiger Blutungsereignisse pro Jahr getrennt nach Ursache und Lokalisation

Behandelte Blutungen in Zielgelenk(e) pro Jahr

Tabelle 4-48 zeigt die ABR behandelter Zielgelenkblutungen gemäß der studienspezifischen bzw. ISTH-Definition im Studienverlauf nach der Infusion von BMN 270.

Tabelle 4-48: Jährliche Rate der Blutungen in Zielgelenk(e), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)	
	ABR gemäß SAP-Definition ¹	ABR gemäß ISTH-Definition ²
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII		
ABR		
Mittelwert (SD)	kA	kA
Median (Spanne)	kA	kA
BMN 270 Woche 1-4		
ABR		
Mittelwert (SD)	4,89 (12,94)	6,52 (17,26)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 34,2)	0,00 (0,0, 45,7)
BMN 270 Woche 5-52		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,78 (2,05)	0,78 (2,05)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 5,4)	0,00 (0,0, 5,4)
BMN 270 Woche 5 bis ≥6 Jahre		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,45 (1,05)	0,47 (1,05)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 2,8)	0,00 (0,0, 2,8)
Follow-up (Tage)		
Mittelwert (SD)	2201,71 (33,37)	2201,71 (33,37)
Median (Spanne)	2201,00 (2153,0, 2265,0)	2201,00 (2153,0, 2265,0)
<p>Δ: Änderung bezogen auf Baseline, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome, vs.: <i>Versus</i></p> <p>Die annualisierte Anzahl der Blutungsepisoden bzw. die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden im Berechnungszeitraum / Gesamtzahl der Tage im Berechnungszeitraum Zeitraum) * 365,25</p> <p>¹ Studienspezifische Definition laut SAP: Als Blutungsereignisse gelten Blutungen oder damit einhergehende Symptome (oder auch mehrere, innerhalb eines Tages auftretende Blutungen), die den Einsatz von FVIII-Ersatztherapien erfordern.</p> <p>² Definition laut ISTH: Eine Blutung gilt dann als behandelt, wenn dem Ereignis unmittelbar ein Medikamenteneintrag zur Behandlung eines Blutungsereignisses bei Hämophilie folgt, unabhängig davon, wieviel Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung vergangen ist (d. h. keine Blutung dazwischen). Nur Behandlungen, die als "Behandlung einer Blutungsepisode" erfasst wurden, wurden bei der Bestimmung einer behandelten Blutungsepisode berücksichtigt.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]; Tabelle 14.2.2.1.1.2.1, Tabelle 14.2.2.1.2.2.1</p>		

Für diesen Endpunkt liegen keine Baseline-Werte im Hinblick auf die FVIII-Vortherapie vor. Es wird davon ausgegangen, dass während Woche 1-4 nach der BMN 270-Infusion die Wirkung von BMN 270 noch nicht vollständig eingetreten ist. Unter Verwendung der

studienspezifischen Definition der Blutungen laut SAP senkt BMN 270 ausgehend von 4,89 (SD 12,94) behandelten Zielgelenkblutungen pro Jahr während Woche 1-4 nach der BMN 270-Infusion die Zahl dieser Blutungen um fast das 11-Fache auf 0,45 (SD 1,05) pro Jahr ab, bezogen auf den Zeitraum Woche fünf bis ≥ 6 Jahre nach Infusion. Die ABR nahm nach der Infusion von BMN 270 im Studienverlauf sukzessive ab und beträgt 0,78 (2,05) pro Jahr berechnet über Woche 5-52 (Tabelle 4-48). Wurden die ISTH-Kriterien zur Definition der jährlich behandelten Zielgelenkblutungen eingesetzt, war deren Rate in Woche 1-4 etwas höher (durchschnittlich 6,52, SD 17,26) verglichen mit der studienspezifischen Operationalisierung. Auch bei dieser Analyse nahm die Rate der jährlich behandelten Zielgelenkblutungen nach der Infusion von BMN 270 relativ zu Woche 1-4 erheblich um das 14-Fache auf 0,47 (SD 1,05; Woche 5 bis ≥ 6 Jahre) ab (Tabelle 4-48).

Behandelte Gelenkblutungen pro Jahr (ausgenommen Zielgelenke)

Tabelle 4-49 zeigt die ABR behandelter Gelenkblutungen gemäß der studienspezifischen bzw. ISTH-Definition im Studienverlauf nach der Infusion von BMN 270.

Tabelle 4-49: Jährliche Rate (ABR) der Gelenkblutungen (ausgenommen Zielgelenke), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)	
	ABR gemäß SAP-Definition ¹	ABR gemäß ISTH-Definition ²
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII		
ABR		
Mittelwert (SD)	kA	kA
Median (Spanne)	kA	kA
BMN 270 Woche 1-4		
ABR		
Mittelwert (SD)	11,41 (6,59)	11,41 (6,59)
Median (Spanne)	11,41 (0,0, 22,8)	11,41 (0,0, 22,8)
BMN 270 Woche 5-52		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,31 (0,53)	0,47 (0,86)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 1,1)	0,00 (0,0, 2,2)
BMN 270 Woche 5 bis ≥ 6 Jahre		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,24 (0,45)	0,26 (0,51)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 1,2)	0,00 (0,0, 1,3)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)	
	ABR gemäß SAP-Definition ¹	ABR gemäß ISTH-Definition ²
Follow-up (Tage)		
Mittelwert (SD)	2201,71 (33,37)	2201,71 (33,37)
Median (Spanne)	2201,00 (2153,0, 2265,0)	2201,00 (2153,0, 2265,0)
<p>Δ: Änderung bezogen auf Baseline, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome, vs.: <i>Versus</i></p> <p>Die annualisierte Anzahl der Blutungsepisoden bzw. die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden im Berechnungszeitraum / Gesamtzahl der Tage im Berechnungszeitraum Zeitraum) * 365,25</p> <p>¹ Studienspezifische Definition laut SAP: Als Blutungsereignisse gelten Blutungen oder damit einhergehende Symptome (oder auch mehrere, innerhalb eines Tages auftretende Blutungen), die den Einsatz von FVIII-Ersatztherapien erfordern.</p> <p>² Definition laut ISTH: Eine Blutung gilt dann als behandelt, wenn dem Ereignis unmittelbar ein Medikamenteneintrag zur Behandlung eines Blutungsereignisses bei Hämophilie folgt, unabhängig davon, wieviel Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung vergangen ist (d. h. keine Blutung dazwischen). Nur Behandlungen, die als "Behandlung einer Blutungsepisode" erfasst wurden, wurden bei der Bestimmung einer behandelten Blutungsepisode berücksichtigt.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.2.1.1.2.2, Tabelle 14.2.2.1.2.2.2</p>		

Für diesen Endpunkt liegen keine Baseline-Werte im Hinblick auf die FVIII-Vortherapie vor. Es wird davon ausgegangen, dass während Woche 1-4 nach der BMN 270-Infusion die Wirkung von BMN 270 noch nicht vollständig eingetreten ist. BMN 270 senkte nach nur einmaliger Infusion in einer Dosierung von 6E13 vg/kg KG die Zahl der behandlungsbedürftigen Gelenkblutungen (ausgenommen Zielgelenkblutungen, studienspezifische Definition laut SAP) von durchschnittlich (SD) 11,41 (6,59) in Woche 1-4 erheblich auf 0,24 (0,45) ab, bezogen auf Woche 5 bis ≥ 6 Jahre nach Infusion mit BMN 270. Dies entspricht numerisch einer Abnahme um mehr als das 47-Fache und es traten nach der Behandlung mit BMN 270 kaum mehr Gelenkblutungen auf, die der FVIII-Ersatztherapie bedurften. Die mittlere Zahl dieser Blutungen nahm nach der Infusion von BMN 270 im Studienverlauf kontinuierlich ab. Der Median beträgt über alle Analysen ab Woche 5 hinweg Null (Tabelle 4-49). Die Analyse unter Einsatz der ISTH-Kriterien bestätigt das Ergebnis und zeigt einen deutlichen Rückgang der Zahl behandelter Gelenkblutungen nach der Infusion von BMN 270 (Tabelle 4-49).

Rate behandelter Spontanblutungen pro Jahr

Tabelle 4-50 zeigt die ABR behandelter Spontanblutungen gemäß der studienspezifischen bzw. ISTH-Definition im Studienverlauf nach der Infusion von BMN 270.

Tabelle 4-50: Jährliche Rate der Spontanblutungen (ABR), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)	
	ABR gemäß SAP-Definition ¹	ABR gemäß ISTH-Definition ²
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII		
ABR		
Mittelwert (SD)	kA	kA
Median (Spanne)	kA	kA
BMN 270 Woche 1-4		
ABR		
Mittelwert (SD)	8,15 (12,70)	13,04 (20,23)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 34,2)	11,41 (0,0, 57,1)
BMN 270 Woche 5-52		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,93 (2,03)	1,09 (2,43)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 5,4)	0,00 (0,0, 6,5)
BMN 270 Woche 5 bis ≥6 Jahre		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,36 (0,80)	0,38 (0,87)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 2,2)	0,00 (0,0, 2,3)
Follow-up (Tage)		
Mittelwert (SD)	2201,71 (33,37)	2201,71 (33,37)
Median (Spanne)	2201,00 (2153,0, 2265,0)	2201,00 (2153,0, 2265,0)
<p>Δ: Änderung bezogen auf Baseline, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome, vs.: <i>Versus</i></p> <p>Die annualisierte Anzahl der Blutungsepisoden bzw. die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden im Berechnungszeitraum / Gesamtzahl der Tage im Berechnungszeitraum Zeitraum) * 365,25</p> <p>¹ Studienspezifische Definition laut SAP: Als Blutungsereignisse gelten Blutungen oder damit einhergehende Symptome (oder auch mehrere, innerhalb eines Tages auftretende Blutungen), die den Einsatz von FVIII-Ersatztherapien erfordern.</p> <p>² Definition laut ISTH: Eine Blutung gilt dann als behandelt, wenn dem Ereignis unmittelbar ein Medikamenteneintrag zur Behandlung eines Blutungsereignisses bei Hämophilie folgt, unabhängig davon, wieviel Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung vergangen ist (d. h. keine Blutung dazwischen). Nur Behandlungen, die als "Behandlung einer Blutungsepisode" erfasst wurden, wurden bei der Bestimmung einer behandelten Blutungsepisode berücksichtigt.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]; Tabelle 14.2.2.1.1.3.1, Tabelle 14.2.2.1.2.3.1</p>		

Für diesen Endpunkt liegen keine Baseline-Werte im Hinblick auf die FVIII-Vortherapie vor. Bei der Mehrzahl der Patienten traten nach der Infusion von BMN 270 nur noch sehr wenige oder keine behandlungsbedürftigen Spontanblutungen (gemäß studienspezifischer Definition

laut SAP) mehr auf (Tabelle 4-50). Bezogen auf durchschnittlich (SD) 8,15 (12,70) behandelte Spontanblutungen pro Jahr in Woche 1-4 nahm die Rate pro Jahr im Zeitraum Woche 5 bis ≥ 6 Jahre nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 dramatisch um fast das 23-Fache auf 0,36 (0,80) ab. Der Median liegt über alle Analysen hinweg bei Null (Tabelle 4-50). Die Analyse unter Einsatz der ISTH-Kriterien bestätigt die Ergebnisse und zeigt eine deutliche Abnahme von Spontanblutungen nach der Infusion von BMN 270 (Tabelle 4-50).

Behandelte traumatische Blutungen pro Jahr

Tabelle 4-51 zeigt die ABR behandelter, traumatisch bedingter Blutungen gemäß der studienspezifischen bzw. ISTH-Definition im Studienverlauf nach der Infusion von BMN 270.

Tabelle 4-51: Jährliche Rate der traumatischen Blutungen (ABR), die eine Behandlung mit exogenem Faktor-FVIII-Ersatz erfordern (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)	
	ABR gemäß SAP-Definition ¹	ABR gemäß ISTH-Definition ²
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII		
ABR		
Mittelwert (SD)	kA	kA
Median (Spanne)	kA	kA
BMN 270 Woche 1-4		
ABR		
Mittelwert (SD)	4,89 (6,10)	4,89 (6,10)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 11,4)	0,00 (0,0, 11,4)
BMN 270 Woche 5-52		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,16 (0,41)	0,16 (0,41)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 1,1)	0,00 (0,0, 1,1)
BMN 270 Woche 5 bis ≥ 6 Jahre		
ABR		
Mittelwert (SD)	0,33 (0,67)	0,35 (0,67)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 1,8)	0,00 (0,0, 1,8)
Follow-up (Tage)		
Mittelwert (SD)	2201,71 (33,37)	2201,71 (33,37)
Median (Spanne)	2201,00 (2153,0, 2265,0)	2201,00 (2153,0, 2265,0)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)	
	ABR gemäß SAP-Definition ¹	ABR gemäß ISTH-Definition ²
<p>Δ: Änderung bezogen auf Baseline, ABR: annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome, vs.: <i>Versus</i></p> <p>Die annualisierte Anzahl der Blutungsepisoden bzw. die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden im Berechnungszeitraum / Gesamtzahl der Tage im Berechnungszeitraum Zeitraum) * 365,25</p> <p>¹ Studienspezifische Definition laut SAP: Als Blutungsereignisse gelten Blutungen oder damit einhergehende Symptome (oder auch mehrere, innerhalb eines Tages auftretende Blutungen), die den Einsatz von FVIII-Ersatztherapien erfordern.</p> <p>² Definition laut ISTH: Eine Blutung gilt dann als behandelt, wenn dem Ereignis unmittelbar ein Medikamenteneintrag zur Behandlung eines Blutungsereignisses bei Hämophilie folgt, unabhängig davon, wieviel Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung vergangen ist (d. h. keine Blutung dazwischen). Nur Behandlungen, die als "Behandlung einer Blutungsepisode" erfasst wurden, wurden bei der Bestimmung einer behandelten Blutungsepisode berücksichtigt.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.2.1.1.3.2, Tabelle 14.2.2.1.2.3.2</p>		

Für diesen Endpunkt liegen keine Baseline-Werte im Hinblick auf die FVIII-Vorthherapie vor. Nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 traten nur noch sehr wenige oder keine Spontanblutungen mehr auf, die einer Behandlung mit FVIII-Ersatztherapien bedurften. Nach einmaliger Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 sank die durchschnittliche Rate (SD) von 4,89 (6,10) während der ersten vier Wochen auf 0,33 (0,67) behandelte, traumatisch bedingte Blutungen pro Jahr ab, berechnet über den Zeitraum ab Woche 5 bis ≥ 6 Jahre nach Infusion mit BMN 270. Dies entspricht einer Abnahme um etwa das 15-Fache. Über alle Analysen hinweg beträgt der Median nach Behandlung mit BMN 270 Null (Tabelle 4-51). Die Analyse unter Einsatz der ISTH-Kriterien bestätigt die Ergebnisse und zeigt einen deutlichen Rückgang der behandelten, traumatisch bedingten Blutungen nach der Behandlung mit BMN 270 (Tabelle 4-51).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Reduktion von Blutungen ist eines der obersten Therapieziele bei Hämophilie A in Deutschland. FVIII-Präparate werden auch in Deutschland bei Gelenk- und Muskelblutungen, lebensbedrohlichen Blutungen und anderen Blutungen sowie im Rahmen von Operationen empfohlen [5, 6]. Das Vorgehen in den Studien 270-201 und 270-301 entspricht den Leitlinienempfehlungen. Gemäß der Leitlinie der „Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung“ (GTH) sind alle Hämophilie-Patienten in Deutschland angehalten, jedes Blutungsereignis genau zu dokumentieren [84]. Dies wurde in den BMN 270-Studien gleichermaßen gehandhabt. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird ansonsten auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung ABR

Die Reduktion von Blutungen ist eines der obersten Therapieziele bei Hämophilie A in Deutschland [5, 6]. Im Mittel lag die ABR zu Baseline bei 5,42 (SD 9,96, Median 2,3) Blutungen pro Jahr in Studie 270-301 (ITT-Population) und bei 17,57 (SD 14,71, Median 24,0) in Studie 270-201 (6E13-Population). Im Vergleich zu Baseline reduzierte sich die ABR in Studie 270-301 (ITT) innerhalb des mittleren Follow-up Zeitraums von 821,66 (SD 167,46) Tagen statistisch signifikant ($p < 0,0001$) um 84,3 % auf im Mittel 0,85 (SD 2,52, Median 0,0) Blutungen pro Jahr. Falls bei Patienten der Studie 270-301 doch Blutungen auftraten, die einer Behandlung bedurften, so waren diese überwiegend (78,4 %; ITT-Population) von einem milden Schweregrad. Analysen der mITT-Population, sowie der Rollover-Patienten und der direkt eingeschlossenen Patienten bestätigen diese Ergebnisse. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Studie 270-201 beobachtet mit einer mittleren ABR von 0,66 (SD 1,41, Median 0,0) Blutungen pro Jahr bei einer mittleren Follow-up Dauer von 2201,71 (SD 33,37) Tagen. Die starke Reduktion der Gesamt-ABR spiegelt sich des Weiteren in den ABR der Gelenkblutungen, Blutungen im Zielgelenk, spontanen Blutungen und durch Trauma bedingte Blutungen wider, die alle im Verlauf der Studien 270-301 (ITT-Population) und 270-201 (6E13-Population) auf einen Median von 0,0 Blutungen pro Jahr absanken.

Zusammengefasst führt eine einmalige Infusion von BMN 270 zu einer starken Verbesserung der Symptomatik von Patienten mit schwerer Hämophilie A. So kann durch die Behandlung mit BMN 270 die mittlere Anzahl an behandlungsbedürftigen Blutungen von mehreren Blutungen auf weniger als eine Blutung pro Jahr vermindert werden. Insbesondere wird auch die jährliche Anzahl an Gelenkblutungen reduziert, die bei wiederholter Blutung in dasselbe Gelenk zu irreparablen Gelenkschäden führen können [5, 6].

4.3.2.3.3.2 Rate aller Blutungen pro Jahr – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Jährliche Blutungsrate“

Studie	Operationalisierung
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	<p>Wie im Analyseplan festgelegt, wurde die Rate aller Blutungen (inklusive unbehandelter Blutungen) als zusätzlicher Wirksamkeitseindpunkt ausgewertet. Der Endpunkt umfasst alle Blutungen, ungeachtet der Behandlung mit FVIII, ausgenommen Blutungen, die auf eine Operation oder anderen Eingriff zurückzuführen sind.</p> <p>Abgesehen davon, dass alle Blutungen bei der Auswertung berücksichtigt werden, entspricht die Operationalisierung derjenigen des Endpunkts „Rate behandelter Blutungen pro Jahr“ und ist in Tabelle 4-38 beschrieben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für die Rollover-Population, die direkt eingeschlossenen Patienten, sowie die mITT- und ITT-Population dargestellt.</p>
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
ABR: Annualisierte Blutungsrate (<i>annualised bleeding rate</i>), FVIII: Gerinnungsfaktor VII, ITT: Intention to treat, mITT: Modifiziertes intention to treat	

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Rate aller Blutungen pro Jahr“ - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	unklar	ja	nein	Entfällt ¹
¹ Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Für den Endpunkt treffen dieselben Verzerrungsaspekte wie in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben zu. Aufgrund der retrospektiv erhobenen Baseline-Daten unter nicht kontrollierten Bedingungen sind die Ergebnisse bei den direkt eingeschlossenen Patienten potenziell verzerrt.

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, die generell als potenziell hoch verzerrt gilt, es sei denn, es liegt ein dramatischer Effekt vor.

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies zulassen.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Tabelle 4-54 zeigt die jährliche Rate aller Blutungen. Eingeschlossen darin sind alle behandelten und unbehandelten Blutungen.

Tabelle 4-54: Jährliche Rate aller Blutungen, einschließlich behandelter und unbehandelter Blutungen (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	5,36 (6,93)	9,09 (22,55)	6,00 (11,14)	5,97 (11,06)
Median (Spanne)	3,28 (0,0, 34,6)	1,38 (0,0, 104,6)	2,74 (0,0, 104,6)	2,79 (0,0, 104,6)
BMN 270 Woche 1-4				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	2,85 (6,03)	4,15 (9,01)	3,11 (6,63)	3,07 (6,59)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 22,8)	0,00 (0,0, 34,2)	0,00 (0,0, 34,2)	0,00 (0,0, 34,2)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-2,50 (7,59)	-4,94 (17,96)	-2,88 (10,07)	-2,90 (9,99)
Median (Spanne)	-1,39 (-34,6, 19,2)	-0,90 (-70,3, 21,9)	-1,31 (-70,3, 21,9)	-1,35 (-70,3, 21,9)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
BMN 270 Post-Prophylaxe - Woche 52				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	1,54 (3,82)	2,43 (3,70)	1,64 (3,79)	1,69 (3,80)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 34,3)	1,09 (0,0, 13,0)	0,00 (0,0, 34,3)	0,00 (0,0, 34,3)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-3,82 (7,58)	-6,66 (22,66)	-4,36 (11,48)	-4,28 (11,41)
Median (Spanne)	-1,67 (-31,6, 29,3)	-0,90 (-102,4, 13,0)	-1,61 (-102,4, 29,3)	-1,57 (-102,4, 29,3)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	71,2	73,2	72,7	71,7
BMN 270 Woche 53-104				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	1,01 (2,78)	1,46 (2,26)	1,02 (2,61)	1,08 (2,70)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 22,4)	0,97 (0,0, 9,7)	0,00 (0,0, 22,4)	0,00 (0,0, 22,4)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-4,35 (6,88)	-7,63 (22,88)	-4,97 (11,18)	-4,89 (11,12)
Median (Spanne)	-2,07 (-34,6, 8,3)	-0,90 (104,6, 3,9)	-1,80 (-104,6, 8,3)	-1,80 (-104,6, 8,3)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	81,2	84,0	82,9	81,9
BMN 270 Post-Prophylaxe				
ABR ²				
Mittelwert (SD)	1,23 (2,54)	2,16 (3,52)	1,26 (2,43)	1,38 (2,73)
Median (Spanne)	0,49 (0,0, 17,3)	1,32 (0,0, 16,1)	0,49 (0,0, 17,3)	0,49 (0,0, 17,3)
Δ ABR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-4,13 (6,93)	-6,93 (22,81)	-4,73 (11,10)	-4,59 (11,10)
Median (Spanne)	-2,18 (-32,7, 12,4)	-0,90 (-103,3, 10,3)	-1,81 (-103,3, 12,4)	-1,78 (-103,3, 12,4)
Prozentuale Verringerung des mittleren ABR-Wertes gegenüber Baseline (%)	77,0	76,3	78,9	76,9
Follow-up (Tage)				
Mittelwert (SD)	761,76 (73,11)	1126,64 (181,02)	816,23 (162,71)	821,66 (167,46)
Median (Spanne)	739,00 (636,0, 1000,0)	1181,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
<p>Δ: Änderung, ABR: annualisierte Blutungsrate (annualised bleeding rate), FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: Versus</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die annualisierte Blutungsrate ist definiert als (Anzahl der Blutungsepisoden während des Berechnungszeitraums / Gesamtzahl der Tage während des Berechnungszeitraums) * 365,25</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.4.2.1</p>				

Die mittlere jährliche Rate aller Blutungen lag zu Baseline bei 5,97 (SD 11,06) Blutungen pro Jahr für die ITT-Population, bei 6,00 (SD 11,14) Blutungen für die mITT-Population, bei 5,36 (SD 6,93) Blutungen für die Rollover-Patienten, und bei 9,09 (SD 22,55) Blutungen für die direkt eingeschlossenen Patienten. Nach dem ersten Studienjahr (Zeitraum Post-Prophylaxe bis Woche 52) liegt im Vergleich zu Baseline im Mittel eine Reduktion von 71,7 % (ITT-Population) bzw. 72,7 % (mITT-Population) vor. Im gesamten Studienzeitraum von mindestens zwei Jahren zum Datenschnitt 15.11.2021 kommt es zu einer Verringerung des ABR im Vergleich zu Baseline von -4,59 (11,10) in der ITT-Population und von -4,73 (SD 11,10) in der mITT-Population, was einem prozentualen Rückgang von 76,9 % bzw. 78,9 % entspricht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung ABR behandelter und unbehandelter Blutungen

Insgesamt führt die Behandlung mit BMN 270 über mindestens zwei Jahre zu einem starken Rückgang von behandelten und unbehandelten Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, wodurch sich der Vorteil von BMN 270 zeigt.

4.3.2.3.3 Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Die Operationalisierung entspricht der in Tabelle 4-38 beschriebenen. Die Auswertung erfolgt deskriptiv.
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	Die Operationalisierung entspricht der in Tabelle 4-38 beschriebenen. Die Auswertung erfolgt deskriptiv.

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen“ - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	unklar	ja	nein	Entfällt ¹
270-201 (Datenschnitt 08.04.2020)	Entfällt ¹	nein	nein	unklar	nein	Entfällt ¹
¹ .Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Für den Endpunkt treffen dieselben Verzerrungsaspekte wie in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben zu. Aufgrund der retrospektiv erhobenen Baseline-Daten unter nicht kontrollierten Bedingungen sind die Ergebnisse bei den direkt eingeschlossenen Patienten potenziell verzerrt.

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, die generell als potenziell hoch verzerrt gilt, es sei denn, es liegt ein dramatischer Effekt vor.

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies zulassen.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Tabelle 4-57 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen.

Tabelle 4-57: Anteil der Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen unter FVIII-Vorthherapie verglichen mit BMN 270 bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 301-270; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Anzahl Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen, n (%)				
Baseline	36 (32,1)	7 (31,8)	43 (32,6)	43 (32,1)
Woche 1-4	96 (85,7)	19 (86,4)	113 (85,6)	115 (85,8)
Post-Prophylaxe – Woche 52	92 (82,1)	14 (63,6)	106 (80,3)	106 (79,1)
Woche 53 – Woche 104	94 (83,9)	16 (72,7)	109 (82,6)	110 (82,1)
Post-Prophylaxe	83 (74,1)	12 (54,5)	95 (72,0)	95 (70,9)
FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: <i>Versus</i>				
¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.				
Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.2.2.1.1, Tabelle 14.2.2.2.1.2, Tabelle 14.2.2.2.1.3				

In der Studie 270-301 wurde erhoben, wie viele Patienten nach Therapie mit BMN 270 frei von behandlungsbedürftigen Blutungen waren. Zu Baseline hatten 32,1 % der ITT-Population und 32,6 % der mITT-Population keine behandlungsbedürftigen Blutungen. Im ersten Studienjahr (Zeitraum Post-Prophylaxe bis Woche 52) traten bei 85,8 % der ITT-Population

und bei 80,3 % der mITT-Population keine behandlungsbedürftigen Blutungen auf. Im gesamten Post-Prophylaxe-Zeitraum der Studie 270-301 zum Datenschnitt 15.11.2021 waren 70,9 % der ITT-Population und 72,0 % der mITT-Population ohne behandlungsbedürftige Blutungen.

Studie 270-201: Dosiseskaltungsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)

Tabelle 4-58 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen.

Tabelle 4-58: Anteil der Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen vor und nach Erreichen einer Faktor-VIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl unter Verwendung des chromogenen Assays (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

BMN 270 (vg/kg KG)	n/N unter FVIII-Prophylaxe (%) ¹	n/N nach BMN 270, Zeitpunkt: Woche 5 bis zum erstmaligen Erreichen der Schwelle (%) ¹	Zeitdauer (Tage) ab Woche 5 bis zum erstmaligen Erreichen einer Faktor-VIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl	Zeitdauer (Tage) nach dem erstmaligen Erreichen einer Faktor-VIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl	n/N nach BMN 270, Zeitpunkt: nach dem erstmaligen Erreichen der Schwelle (%)
6E13 (n=7)	1/7 (14,3)	6/7 (85,7)	Mittelwert (SD): 14,9 (15,6) Median (Spanne): 10,0 (2, 45)	Mittelwert (SD): 2186,9 (30,9) Median (Spanne): 2185 (2150, 2241)	4 (57,1)
ARD: Absolute Risikoreduktion, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl mit Ereignis, N: Gesamtzahl, OR: Odds-Ration, RR: Relatives Risiko, vg: Vektorgenome ¹ Die Angaben beziehen sich auf die annualisierte Blutungsrate (Patienten mit 0,0 Blutungen). Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.2.4.2.1					

Vor der Infusion von BMN 270 unter FVIII-Prophylaxe hatte nur ein Patient der 6E13-Kohorte (14,3 %) keine Blutungen, die mit FVIII-Ersatztherapien behandelt werden mussten. Nach einmaliger Infusion von BMN 270 stieg der Anteil der Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen zwischen Woche 5 bis zum erstmaligen Erreichen der FVIII-Aktivität von 5 auf 85,7 % an, sobald eine Faktor-VIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl erreicht wurde. In der gesamten Nachbeobachtungszeit des vorliegenden Datenschnitt nach dem Erreichen des Schwellenwertes von 5 IE/dl, die sich bei der 6E13-Kohorte auf 2186,9 (SD 30,9) Tage beläuft, waren 4/7 Probanden blutungsfrei (57,1 %) (Tabelle 14.2.2.4.2.1, [64]). Der Großteil der behandelten Blutungen nach Erreichen des Schwellenwertes trat bei einem Patienten der 6E13-Kohorte auf, dessen hohe Baseline-ABR sich zwar reduzierte, der aber nicht genügend auf die Therapie mit BMN 270 ansprach (Liste 16.2.6.2.1.2, [64]).

Alle Patienten der 6E13-Kohorte sprachen auf BMN 270 durch eine verbesserte ABR nach Woche 5 und Folgende (≥ 6 Jahre) an. Je höher der Ausgangswert der ABR des Patienten war, desto höher fiel auch die Verbesserung der ABR gegenüber des Ausgangswerts aus (Liste 16.2.6.2.1.2 [64]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen

Insgesamt zeigt sich in der pivotalen Studie 270-301, dass durch die BMN 270-Therapie etwa 70 % der Patienten über mindestens zwei Jahre keine behandlungsbedürftigen Blutungen hatten.

4.3.2.3.4 Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien“

Studie	Operationalisierung
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	<p>Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen sekundären Endpunkt der Studie 270-301.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Bei den direkt in die Studie eingeschlossenen Patienten müssen hinsichtlich der FVIII-Vortherapie während der letzten 12 Monate mindestens Angaben zum Datum, dem Produkt, der Dosis und der Indikation zur Ersatztherapie vorliegen.</p> <p>Die Teilnehmer der Studie 270-301 führten ein Tagebuch, in dem u. a. der FVIII-Verbrauch aufgezeichnet wurde. Die Patienten wurden zu jeder Visite befragt, wie oft sie FVIII-Präparate benötigt haben, und die Tagebucheintragungen wurden überprüft. Bis einschließlich Woche 36 fanden wöchentliche Visiten statt und beginnend mit Woche 38 bis zur Woche 52 zweiwöchentliche Visiten. Alle Patienten sind angehalten, während der Studienjahre 2-5 alle 12 Wochen und zum Jahresende in ihrem Studienzentrum vorstellig zu werden. Bei den „Rollover“-Patienten gelten hinsichtlich der Visiten gewisse Sonderregelungen (siehe Kapitel 4.3.2.3.2). Probanden, die die Definition des „Behandlungsversagens“ erfüllen und einen abgekürzten Zeitplan einhalten möchten, bei denen aber die Vektorausscheidung nicht aus allen Flüssigkeiten verschwunden ist, müssen weiterhin alle 4 Wochen (im Jahr 2) oder alle 6 Wochen (in den Jahren 3-5) Proben zur Bewertung abgeben, bis die Vektorausscheidung verschwunden ist. Die Probanden können die Proben zu den vorgesehenen Studienterminen entweder vor Ort oder durch einen MN-Fachmann abgeben.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Ausgewertet wird der jährliche Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien (<i>annual FVIII usage</i>, AFU) ausgedrückt in IE/kg KG nach der Infusion von BMN 270 relativ zum Vorjahresverbrauch. Dargestellt sind die Zeiträume Woche 1-4, Post-Prophylaxe – Woche 52, Woche 53-104 und der Zeitraum Post-Prophylaxe bis zum Datenschnitt am 15.11.2021. In die Studie eingeschlossen waren Patienten, die entweder an der prospektiven, NIS 270-902 teilgenommen haben („Rollover“-Patienten) oder bei denen detaillierte Daten zu FVIII-Ersatztherapien aus den letzten 12 Monaten vorliegen (direkt in Studie 270-301 eingeschlossene Patienten).</p> <p>Bei dem vorliegendem Datenschnitt wurden retrospektive Daten über die letzten 12 Monate vor Studienbeginn zum intra-individuellen Vergleich mit BMN 270 herangezogen. Bei den „Rollover“-Patienten ist Baseline definiert als der Zeitraum zwischen dem Einschluss in die Studie 270-902 und dem Tag der BMN 270-Infusion. „Post-FVIII-Prophylaxe“ war als ein Tag nach Ende der FVIII-Prophylaxe definiert.</p> <p>Der Endpunkt wird wie folgt berechnet:</p> $\frac{\text{FVIII-Verbrauch (IE/kg KG) während des Berechnungszeitraums}}{\text{Berechnungszeitraum in Tagen}} \times 365,25$ <p>Die Nullhypothese wird auf Basis eines Einstichproben-t-Tests überprüft. Für fehlende Werte wird Null eingegeben.</p> <p>Eine Auswertung der jährlichen FVIII Infusionsrate (AFR) gemessen an der Anzahl benötigter Infusionen pro Jahr wird analog dazu ausgewertet.</p> <p>Die sekundären und tertiären Endpunkte wurden in der Zwischenanalyse wie im Analyseplan festgelegt deskriptiv ausgewertet. Es werden die Ergebnisse der ITT- und mITT-Population beschrieben. Dargestellt wird der Jahresverbrauch berechnet als IE/kg KG (supportiv) und die Zahl der jährlichen FVIII-Infusionen.</p>

270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	<p>Auch in dieser Studie wird der FVIII-Jahresverbrauch (AFU) ausgedrückt in IE/kg KG/Jahr als sekundärer Endpunkt erhoben. Die jährliche FVIII-Infusionsrate (AFR) wird ebenfalls erhoben.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Die Angaben zum Vorverlauf der Erkrankung einschließlich Blutungsrate und FVIII-Verbrauch über die letzten sechs Monate beziehen sich auf die Krankenakten der Patienten. Die Patienten werden zu jeder Visite einschließlich Woche 52 befragt, ob in der Zwischenzeit Blutungen aufgetreten sind. Im zweiten Jahr finden die Visiten vierwöchentlich und anschließend sechswöchentlich statt. Wie in der Studie 270-301 führen die Patienten während der Studie ein Tagebuch, in das sie Blutungsereignisse und FVIII-Behandlungen eintragen.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Die Operationalisierung und Berechnung des Endpunkts entspricht der der Studie 270-301. Zur statistischen Analyse wird ein gepaarter t-Test eingesetzt und die FAS- sowie optional die PP-Population ausgewertet. Es ist keine Imputation für fehlende Werte vorgesehen.</p> <p>Es wird der FVIII-Jahresverbrauch ausgedrückt in IE/kg KG/Jahr und Infusionen pro Jahr dargestellt. Auf die PP-Analyse wurde bei der Zwischenauswertung verzichtet.</p> <p>Dargestellt ist die zulassungsrelevante Population, welche eine einmalige Infusion von 6E13 vg/kg BMN 270 erhielten.</p>
<p>eCRF: Electronic Case Report Form, FAS: Vollständiger Datensatz (full analysis set), FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, IE: Internationale Einheit(en), ITT: Intention to treat, kg: Kikogramm, KG: Körpergewicht, mITT: Modifiziertes intention to treat, NIS: Nicht-interventionelle Studie</p>	

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	ja	ja	nein	Entfällt ¹
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	Entfällt ¹	nein	nein	ja	nein	Entfällt ¹
¹ Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Studie 270-301 Datenschnitt 15.11.2021)***Verblindung der Endpunkterheber***

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Es wurden alle in Übereinstimmung mit dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen Patienten behandelt. Fehlende Werte wurden angemessen imputiert.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungen sind transparent beschrieben und der Endpunkt wurde wie geplant ausgewertet. Es ergeben sich daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Aufgrund der retrospektiv erhobenen Baseline-Daten unter nicht kontrollierten Bedingungen sind die Ergebnisse der vorliegenden Zwischenanalyse potenziell verzerrt. Die Bedingungen, unter welchen mit FVIII substituiert wird, sind in der Studie nicht standardisiert, was der gängigen Praxis im klinischen Alltag entspricht. Hämophilie-Patienten werden auch in Deutschland patientenindividuell mit FVIII-Ersatztherapien behandelt [5, 6].

Die Beobachtungsdauer kann sich zwischen der Prä- und Post-Phase unterscheiden. Um die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten auszugleichen, wird die individuelle Beobachtungszeit bei den Berechnungen berücksichtigt.

Ein Patient hat die FVIII-Prophylaxe entgegen dem Prüfplan versehentlich über 11 Wochen nach der BMN 270-Infusion fortgesetzt (anstatt vier Wochen wie vorgesehen). Dies verzerrt die Ergebnisse zu Ungunsten von BMN 270. Daher sind im Folgenden die Daten „Post-Prophylaxe“ dargestellt.

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, die generell als potenziell hoch verzerrt gilt. Allerdings ist der Effekt von BMN 270 auf den FVIII-Jahresverbrauch derart dramatisch, dass dieser nicht allein durch Störgrößen erklärt werden kann.

Studie 270-201: Dosiseskaltionsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)***Verblindung der Endpunkterheber***

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

In Übereinstimmung mit dem ITT-Prinzip wurden alle in die Studie eingeschlossenen und mit BMN 270 behandelten Patienten in die Analyse eingeschlossen. Fehlende Werte wurden allerdings nicht imputiert.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungen sind transparent beschrieben und der Endpunkt wurde wie geplant ausgewertet. Es ergeben sich daher keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Hinsichtlich der retrospektiven, historischen Daten gelten dieselben Verzerrungsaspekte wie oben für die Studie 270-301 beschrieben.

Die Beobachtungsdauer kann sich zwischen der Prä- und Post-Phase unterscheiden. Um die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten auszugleichen, wird die individuelle Beobachtungszeit bei den Berechnungen berücksichtigt.

Da keine Fallzahlschätzung vorliegt, ist die Power der Studie gegebenenfalls zu niedrig, um verlässlich einen Effekt von BMN 270 nachweisen zu können. Allerdings handelt es sich um die erste Studie mit BMN 270 bei Menschen und daher lagen zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Informationen vor, um die Fallzahl zu schätzen.

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, die generell als potenziell hoch verzerrt gilt. Dennoch können endpunktspezifisch auch aus Studien niedrigerer Evidenz Aussagen zum Nutzen abgeleitet werden, vorausgesetzt, es liegt ein dramatischer Effekt vor [15].

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies zulassen.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)**Annualisierter FVIII-Verbrauch (AFU) in IE/kg KG/Jahr**

Tabelle 4-61 zeigt den jährlichen FVIII-Verbrauch (AFU) unter FVIII-Prophylaxe im Vergleich zum Verbrauch nach der Infusion von BMN 270.

Tabelle 4-61: Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien (IE/kg KG/Jahr) nach Infusion von BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie (Studie 270-201; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII – [IE/kg KG/Jahr]				
AFU ²				
Mittelwert (SD)	3961,17 (1751,47)	4890,17 (1476,70)	4111,48 (1747,78)	4113,69 (1738,92)
Median (Spanne)	3754,42 (1296,4, 11251,1)	4785,87 (2550,9, 7885,0)	3860,30 (1296,4, 11251,1)	3860,30 (1296,4, 11251,1)
BMN 270 Woche 1-4 – [IE/kg KG/Jahr]				
AFU ²				
Mittelwert (SD)	3064,72 (1494,64)	3387,53 (1583,69)	3103,33 (1507,74)	3117,72 (1508,26)
Median (Spanne)	2757,89 (492,0, 9317,6)	3334,69 (466,5, 6947,7)	2848,19 (466,5, 9317,6)	2855,50 (466,5, 9317,6)
Δ AFU vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-896,46 (920,64)	-1502,64 (1789,43)	-1008,14 (1127,98)	-995,98 (1124,17)
Median (Spanne)	-682,44 (-4083,8, 594,2)	-1086,02 (-7371,6, 863,2)	-739,44 (-7371,6, 863,2)	-718,93 (-7371,6, 863,2)
Prozentuale Verringerung des mittleren AFU-Wertes gegenüber Baseline (%)	22,6	30,7	24,5	24,2
BMN 270 Post-Prophylaxe - Woche 52 – [IE/kg KG/Jahr]				
AFU ²				
Mittelwert (SD)	45,37 (156,75)	118,08 (263,59)	54,81 (178,34)	57,31 (179,46)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 1180,1)	0,00 (0,0, 1106,5)	0,00 (0,0, 1180,1)	0,00 (0,0, 1180,1)
Δ AFU vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-3915,80 (1757,28)	-4772,08 (1482,60)	-4056,67 (1749,79)	-4056,39 (1739,44)
Median (Spanne)	-3740,41 (-11251,1, -181,5)	-4672,55 (-7885,0, -2494,1)	-3809,54 (-11251,1, -181,5)	-3809,54 (-11251,1, -181,5)
Prozentuale Verringerung des mittleren AFU-Wertes gegenüber Baseline (%)	98,9	97,6	98,7	98,6
BMN 270 Woche 53-104 – [IE/kg KG/Jahr]				
AFU ²				
Mittelwert (SD)	88,26 (297,11)	150,70 (286,94)	90,96 (281,53)	98,51 (295,32)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 2027,3)	0,00 (0,0, 1193,4)	0,00 (0,0, 2027,3)	0,00 (0,0, 2027,3)

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

Δ AFU vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-3872,92 (1775,96)	-4739,47 (1466,05)	-4020,51 (1765,84)	-4015,18 (1753,71)
Median (Spanne)	-3737,37 (- 11251,1, -731,9)	-4394,48 (- 7885,0, -2422,3)	-3844,25 (- 11251,1, -731,9)	-3844,25 (- 11251,1, -731,9)
Prozentuale Verringerung des mittleren AFU-Wertes gegenüber Baseline (%)	97,8	96,9	97,8	97,6
BMN 270 Gesamtperiode Post-Prophylaxe – [IE/kg KG/Jahr]				
AFU ²				
Mittelwert (SD)	69,90 (209,22)	164,23 (308,70)	76,19 (205,09)	85,39 (229,80)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 1480,2)	32,46 (0,0, 1311,0)	0,00 (0,0, 1480,2)	0,00 (0,0, 1480,2)
Δ AFU vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-3891,27 (1761,17)	-4725,94 (1441,40)	-4035,29 (1747,47)	-4028,31 (1735,80)
Median (Spanne)	-3740,41 (-11251,1, -752,0)	-4540,58 (-7885,0, -2478,3)	-3809,07 (-11251,1, -752,0)	-3809,07 (-11251,1, -752,0)
95 % KI	-4221,0, -3561,5	-5365,0, -4086,9	-4336,2, -3734,4	-4324,9, -3731,7
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Prozentuale Verringerung des mittleren AFU-Wertes gegenüber Baseline (%)	98,2	96,6	98,1	97,9
Follow-up (Tage)				
Mittelwert (SD)	761,76 (73,11)	1126,64 (181,02)	816,23 (162,71)	821,66 (167,46)
Median (Spanne)	739,00 (636,0, 1000,0)	1181,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350,0)
<p>Δ: Änderung, AFU: annualisierter FVIII-Verbrauch (annualised FVIII usage), FVIII: Faktor VIII, IE: Internationale Einheit, ITT: Intention-to-treat, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: <i>Versus</i></p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Jährlicher FVIII-Verbrauch (IE/kg/Jahr) = (Summe(FVIII-Ersatzbehandlung (IE/kg) des Zeitraums)/Summe (Nachbeobachtungstage des Zeitraums))*365,25</p> <p>Der P-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Tabelle 14.2.2.1.1.1, Tabelle 14.2.2.1.1.2, Tabelle 14.2.2.1.1.3</p>				

Die Patienten setzten ihre routinemäßige FVIII-Prophylaxe protokollgemäß bis vier Wochen nach der BMN 270-Infusion fort, da erst ab diesem Zeitpunkt mit einer Wirkung von BMN 270 gerechnet wurde. Der durchschnittliche (SD) Jahresverbrauch an FVIII-Ersatztherapien betrug 4111,48 IE/kg KG/Jahr (1747,78, mITT) bzw. 4113,69 IE/kg KG/Jahr (1738,92, ITT) unter der FVIII-Vorbehandlung (Baseline). Im ersten Jahr (Zeitraum Post-Prophylaxe bis Woche 52) zeigt sich ein dramatischer mittlerer Rückgang des AFUs um -4056,67 IE/kg KG/Jahr (SD 1749,79) in der mITT-Population und um -4056,39 IE/kg KG/Jahr (SD 1739,44) in der ITT-Population, jeweils im Vergleich zu Baseline. Dies entspricht einer Reduktion des FVIII-Verbrauchs von 98,7 % (mITT), bzw. 98,6 %.

Im zweiten Studienjahr (Zeitraum Woche 53-104) lag der Rückgang des FVIII-Verbrauchs in der mITT-Population im Vergleich zu Baseline bei 97,8 % (-4020,51 IE/kg KG/Jahr; SD 1765,84) und in der ITT-Population bei 97,6 % (-4015,18 IE/kg KG/Jahr; SD 1753,71).

Bei der Betrachtung des gesamten Post-Prophylaxe-Zeitraums, welcher in der mITT-Population im Mittel 816,23 (SD 162,71) Tage und in der ITT-Population 821,66 (SD 167,46) Tage umfasste, zeigt sich eine Verringerung des FVIII-Verbrauchs um 98,1 % bzw. 97,9 %. Insgesamt zeigt die Studie 270-301 eine statistisch signifikante Reduktion des FVIII-Verbrauchs für mindestens 2 Jahre nach BMN 270 für die mITT-Population (Δ AFU vs. Baseline -4035,29 IE/kg KG/Jahr; SD 1747,47; 95 % KI -4336,2, -3734,4, $p < 0,0001$) und für die ITT-Population (Δ AFU vs. Baseline -4028,31 IE/kg KG/Jahr; SD 1735,80; 95 % KI -4324,9, -3731,7, $p < 0,0001$).

Somit hat die Therapie mit BMN 270 einen erheblichen Vorteil, um den FVIII-Verbrauch bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zu reduzieren.

Jährliche Infusionsrate der exogenen Faktor-VIII-Ersatztherapie

Tabelle 4-62 zeigt den jährlichen Verbrauch an exogenem Faktor VIII gemessen an der Anzahl an FVIII-Infusionen pro Jahr (jährliche FVIII-Infusionsrate, AFR) nach der Infusion von BMN 270.

Tabelle 4-62: Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien (Zahl der Infusionen/Jahr) nach Infusion von BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Vortherapie (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII – [Anzahl Infusionen/Jahr]				
AFR ²				
Mittelwert (SD)	135,87 (51,99)	146,12 (78,91)	138,13 (57,23)	137,55 (57,04)
Median (Spanne)	128,56 (39,5,	119,26 (49,3,	125,09 (39,5,	121,12 (39,5,

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
	363,8)	358,7)	363,8)	363,8)
BMN 270 Woche 1-4 – [Anzahl Infusionen/Jahr]				
AFR ²				
Mittelwert (SD)	106,40 (46,95)	102,73 (79,16)	106,10 (53,51)	105,79 (53,21)
Median (Spanne)	102,73 (11,4, 319,6)	79,90 (11,4, 319,6)	97,02 (11,4, 319,6)	97,02 (11,4, 319,6)
Δ AFR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-29,47 (27,62)	-43,39 (45,16)	-32,03 (31,55)	-31,76 (31,39)
Median (Spanne)	-23,07 (-128,6, 17,6)	-29,62 (-176,7, 2,7)	-25,06 (-128,6, 17,6)	-24,65 (-128,6, 17,6)
Prozentuale Verringerung des mittleren AFR-Wertes gegenüber Baseline (%)	21,7	29,7	23,2	23,1
BMN 270 Post-Prophylaxe - Woche 52 – [Anzahl Infusionen/Jahr]				
AFR ²				
Mittelwert (SD)	1,49 (4,83)	3,43 (8,65)	1,74 (5,63)	1,81 (5,64)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 33,1)	0,00 (0,0, 39,5)	0,00 (0,0, 39,5)	0,00 (0,0, 39,5)
Δ AFR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-134,38 (51,93)	-142,69 (79,99)	-136,39 (57,35)	-135,74 (57,19)
Median (Spanne)	-128,56 (-362,8, -6,4)	-108,75 (-358,7, -49,3)	-121,02 (-362,8, -6,4)	-120,11 (-362,8, -6,4)
Prozentuale Verringerung des mittleren AFR-Wertes gegenüber Baseline (%)	98,9	97,7	98,7	98,7
BMN 270 Woche 53-104 – [Anzahl Infusionen/Jahr]				
AFR ²				
Mittelwert (SD)	3,41 (13,90)	4,29 (9,05)	3,31 (12,93)	3,56 (13,20)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 117,6)	0,00 (0,0, 39,0)	0,00 (0,0, 117,6)	0,00 (0,0, 117,6)
Δ AFR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-132,46 (53,04)	-141,83 (80,50)	-134,82 (58,22)	-134,00 (58,16)
Median (Spanne)	-120,84 (-363,8, -33,6)	-111,96 (-358,7, -49,3)	-119,84 (-363,8, -33,6)	-119,51 (-363,8, -33,6)
Prozentuale Verringerung des mittleren AFR-Wertes gegenüber Baseline (%)	97,5	97,1	97,6	97,4
BMN 270 Post-Prophylaxe – [Anzahl Infusionen/Jahr]				
AFR ²				
Mittelwert (SD)	2,59 (8,53)	5,26 (10,80)	2,72 (8,26)	3,03 (8,95)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 59,8)	0,92 (0,0, 44,4)	0,00 (0,0, 59,8)	0,00 (0,0, 59,8)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Δ AFR vs. Baseline				
Mittelwert (SD)	-133,28 (52,02)	-140,86 (80,43)	-135,41 (57,32)	-134,52 (57,34)
Median (Spanne)	-120,84 (-363,3, -22,2)	-113,11 (-358,7, -49,3)	-119,85 (-363,3, -22,2)	-119,49 (-363,3, -22,2)
95 % KI	-143,0, -123,5	-176,5, -105,2	-145,3, -125,5	-144,3, -124,7
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Prozentuale Verringerung des mittleren AFR-Wertes gegenüber Baseline (%)	98,1	96,4	98,0	97,8
Follow-up (Tage)				
Mittelwert (SD)	761,76 (73,11)	1126,64 (181,02)	816,23 (162,71)	821,66 (167,46)
Median (Spanne)	739,00 (636,0, 1000,0)	1181,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350,0)	741,00 (431,0, 1350,0)
<p>Δ: Änderung, AFR: annualisierte FVIII-Infusionsrate, FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vs.: <i>Versus</i></p> <p>Fehlende AFRs nach Baseline (falls vorhanden) wurden mit den AFRs von Baseline verrechnet.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die annualisierte FVIII-Infusionsrate (AFR) ist definiert als (Anzahl der FVIII-Infusionen während des Berechnungszeitraums / Gesamtzahl der Tage während des Berechnungszeitraums) * 365,25</p> <p>Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.4.1.2.1.1, Tabelle 14.2.4.1.2.1.2, Tabelle 14.2.4.1.2.1.3</p>				

Zu Baseline der Studie 270-301 hatten die Patienten eine jährliche FVIII-Infusionsrate (AFU) von 138,13 (SD 57,23; mITT) bzw. 137,55 (SD 57,04, ITT) Infusionen pro Jahr. Durch die Behandlung mit BMN 270 reduzierte sich die Anzahl der Infusionen pro Jahr im Vergleich zu Baseline im Mittel um -136,39 (SD 57,35, mITT) bzw. -135,74 (SD 57,19, ITT) Infusionen im Zeitraum Post-Prophylaxe bis Woche 52, was einem Rückgang von 98,7 % entspricht. Im gesamten Zeitraum Post-Prophylaxe waren in der mITT-Population nur 2,72 (SD 8,26) und in der ITT-Population 3,03 (SD 8,95) Infusionen pro Jahr nötig. Durch die Behandlung mit BMN 270 liegt eine statistisch hochsignifikante Verringerung der Infusionsrate mit $p < 0,0001$ (Δ AFR vs. Baseline -135,41 Infusionen/Jahr; SD 57,32; 95 % KI -145,3, -125,5) in der mITT- und $p < 0,0001$ (Δ AFR vs. Baseline -134,52 Infusionen/Jahr; SD 57,34; 95 % KI -144,3, -124,7) in der ITT-Population vor.

Insgesamt zeigt die BMN 270-Therapie einen statistisch signifikanten Vorteil bei der jährlichen Infusionsrate und führt über mindestens zwei Jahre zu einem Rückgang der AFR um 98,0 % (mITT), bzw. 97,8 % (ITT).

Studie 270-201: Dosiseskaltationsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)**Annualisierter FVIII-Verbrauch (AFU) in IE/kg KG/Jahr**

Tabelle 4-63 zeigt den jährlichen FVIII-Verbrauch (AFU) in IE/kg KG/Jahr unter FVIII-Prophylaxe im Vergleich zum Verbrauch nach der Infusion von BMN 270.

Tabelle 4-63: Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien (IE/kg KG/Jahr) nach Infusion von BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Vortherapie (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII – [IE/kg KG/Jahr]	
AFU ²	
Mittelwert (SD)	4444,48 (1969,50)
Median (Spanne)	5085,90 (573,2, 6438,5)
BMN 270 Woche 1-4 – [IE/kg pro KG/Jahr]	
AFU ²	
Mittelwert (SD)	974,10 (867,87)
Median (Spanne)	715,76 (0,0, 2542,7)
BMN 270 Woche 5-52 – [IE/kg KG/Jahr]	
AFU ²	
Mittelwert (SD)	60,90 (151,36)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 403,6)
Δ AFU vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	-4383,58 (1933,22)
Median (Spanne)	-5085,90 (-6438,5, -550,5)
95 % KI	2595,6, 6171,5
p-Wert	<0,001
Prozentuale Verringerung des mittleren AFU-Wertes gegenüber Baseline (%) ³	98,6 %
BMN 270 Woche 5 bis ≥ 6 Jahre – [IE/kg KG/Jahr]	
AFU ¹	
Mittelwert (SD)	155,59 (296,58)
Median (Spanne)	42,44 (0,0, 811,8)
Δ AFU vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	-4288,90 (1905,22)
Median (Spanne)	-5073,42 (-6396,0, -528,5)
95 % KI	2526,9, 6050,9
p-Wert	0,001
Prozentuale Verringerung des mittleren	96,5 %

AFU-Wertes gegenüber Baseline (%) ³	
Follow-up (Tage)	
Mittelwert (SD)	2201,71 (33,37)
Median (Spanne)	2201,00 (2153,0, 2265,0)
<p>Δ: Änderung, AFU: annualisierter FVIII-Verbrauch (annualised FVIII usage), FVIII: Faktor VIII, IE: Internationale Einheit, ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht. mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenom, vs.: <i>Versus</i></p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Jährlicher FVIII-Verbrauch (IE/kg/Jahr) = (Summe(FVIII-Ersatzbehandlung (IE/kg) des Zeitraums)/Summe (Nachbeobachtungstage des Zeitraums))*365,25</p> <p>³ Die prozentuale Verringerung des AFU wurde nachträglich anhand der Mittelwerte berechnet und ist nicht im CSR enthalten.</p> <p>Zur statistischen Analyse wird ein gepaarter t-Test eingesetzt. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Die Effektschätzer und zugehörigen Standardfehler liegen für diesen Endpunkt nicht vor.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.2.2.1, Tabelle 14.2.2.2.7</p>	

Der durchschnittliche Jahresverbrauch an FVIII-Ersatztherapien unter der FVIII-Vorbehandlung betrug 4444,48 IE/kg KG/Jahr (SD 1969,50) zu Baseline und 974,10 IE/kg KG/Jahr (SD 867,87) in Woche 1-4 nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 (Tabelle 4-63). Der Zeitraum ab Woche 5 gilt als Wirksamkeitsperiode *post-infusionem* von BMN 270. Im ersten Jahr (Woche 5-52) zeigt sich ein dramatischer mittlerer Rückgang des AFUs um -4383,58 IT/kg KG/Jahr (SD 1933,22, $p < 0,0001$) im Vergleich zu Baseline. Bei der Betrachtung der gesamten Wirksamkeitsperiode (Woche 5 \geq 6 Jahre), entsprechend einer mittleren Follow-up Dauer von 2201,71 Tagen (SD 33,37), verringert sich der AFU im Mittel um -4288,90 IE/kg KG/Jahr (SD 1905,22, $p = 0,001$).

Der Einsatz von FVIII-Ersatztherapien während Woche 5 bis \geq 6 Jahre nach der BMN 270-Infusion war größtenteils auf vier der insgesamt 7 Patienten beschränkt. Die meisten Probanden der 6E13 vg/kg-Kohorte (5/7, 71,4 %) erreichen nach Woche 4 post-Infusion eine annualisierte FVIII-Infusionsrate von weniger als 2,0 (Liste 16.2.6.2.3.1 [64]). Zwei Patienten wurden also Low-Responder identifiziert, die niedrigere FVIII-Aktivitätswerte aufwiesen und bei denen nach der Infusion von BMN 270 weiterhin Blutungen auftraten, die eine FVIII-Behandlung nach Bedarf erforderten. Einer der beiden Low-Responder unterzog sich ferner einer Kniegelenkersatzoperation während der Nachbeobachtungsphase nach der Infusion wegen einer bereits bestehenden hämophilen Arthropathie. Dafür erhielt der Proband zusätzliches exogenes FVIII zur Abdeckung des perioperativen Zeitraums (Studie 270-201 CSR Datenschnitt 29.03.2021) [61].

Jährliche Infusionsrate der exogenen Faktor-VIII-Ersatztherapie

Tabelle 4-64 zeigt den jährlichen Verbrauch an exogenem Faktor VIII gemessen an der Anzahl an FVIII-Infusionen pro Jahr (jährliche FVIII-Infusionsrate, AFR) nach der Infusion von BMN 270.

Tabelle 4-64: Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien (Zahl der Infusionen/Jahr) nach Infusion von BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Vortherapie (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (n=7)
Baseline, vor BMN 270 unter FVIII – [Anzahl Infusionen/Jahr]	
AFR ²	
Mittelwert (SD)	120,12 (45,94)
Median (Spanne)	121,38 (27,4, 158,5)
BMN 270 Woche 1-4 – [Anzahl Infusionen/Jahr]	
AFR ²	
Mittelwert (SD)	30,98 (24,40)
Median (Spanne)	34,24 (0,0, 68,5)
BMN 270 Woche 5-52 – [Anzahl Infusionen/Jahr]	
AFR ²	
Mittelwert (SD)	1,71 (4,06)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 10,9)
Δ AFR vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	-118,41 (44,96)
Median (Spanne)	-121,38 (-157,1, -26,3)
BMN 270 Woche 5 bis ≥6 Jahre – [Anzahl Infusionen/Jahr]	
AFR ²	
Mittelwert (SD)	4,53 (7,99)
Median (Spanne)	1,49 (0,0, 21,9)
Δ AFR vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	-115,59 (44,13)
Median (Spanne)	-121,38 (-157,1, -25,9)
Follow-up (Tage)	
Mittelwert (SD)	2201,71 (33,37)
Median (Spanne)	2201,00 (2153,0, 2265,0)
<p>Δ: Änderung, AFR: annualisierte FVIII-Infusionsrate, FVIII: Faktor VIII, ITT: Intention-to-treat, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, mITT: modifizierte intention-to-treat, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome, vs.: <i>Versus</i></p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die annualisierte FVIII-Infusionsrate (AFR) ist definiert als (Anzahl der FVIII-Infusionen während des Berechnungszeitraums / Gesamtzahl der Tage während des Berechnungszeitraums) * 365,25</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.2.3.1</p>	

Vor Studienbeginn benötigten die Patienten der 6E13-Kohorten (n=7) unter FVIII-Therapie im Durchschnitt (SD) 120,12 (45,94) Infusionen pro Jahr (Baseline). Nach der Behandlung mit 6E13 vg/kg KG BMN 270 sank diese Rate über einen Zeitraum bis zu sechs Jahren dramatisch auf 4,53 (7,99) Infusionen pro Jahr ab. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten benötigte nach nur einer Behandlung mit BMN 270 somit keine oder nur noch einige wenige FVIII-Infusionen pro Jahr, die bei Patienten mit schwerer Hämophilie A in der Regel häufig bis zu mehrmals wöchentlich zur blutungsvorbeugenden Behandlung erforderlich sind (Tabelle 4-64).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Gemäß der Leitlinie der GTH sind alle Hämophilie-Patienten in Deutschland angehalten, jede Behandlung mit Gerinnungsfaktoren genau zu dokumentieren. Das für den Patienten zuständige Hämophiliezentrum soll regelmäßig überprüfen, ob der Patient während der ärztlich kontrollierten (Heim)-Selbstbehandlung dazu in der Lage ist und die Empfehlungen einhält [84]. Diesem Vorgehen wurde während der BMN 270-Studien entsprochen. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auch auf den Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung Änderung des Jahresverbrauches an FVIII-Ersatztherapien

Zur Behandlung von Blutungen benötigen die Hämophilie-Patienten Infusionen mit FVIII-Ersatztherapien. Bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A werden unter FVIII-Prophylaxe im Mittel 137,55 (SD 57,04, Studie 270-301, ITT), 138,13 (SD 57,23, Studie 270-301, mITT) bzw. 120,12 (SD 45,94, Studie 270-201, 6E13-Population) Infusionen pro Jahr, entsprechend einem FVIII-Verbrauch von 4113,69 IE/kg KG/Jahr (SD 1738,92, Studie 270-301, ITT), 4111,48 IE/kg KG/Jahr (SD 1747,78, Studie 270-301, mITT) bzw. 4444,48 IE/kg KG/Jahr (SD 1969,50, Studie 270-201, 6E13) benötigt. Im Rahmen des vollständigen Follow-up Zeitraums von ≥ 2 Jahren (Studie 270-301) bzw. ≥ 6 Jahren (Studie 270-201) kann sowohl die Anzahl jährlich benötigter Infusionen als auch der jährliche FVIII-Verbrauch um 98,7 % bzw. 97,9 % ($p < 0,0001$, Studie 270-301, ITT), 98,7 % bzw. 98,1 % ($p < 0,0001$, Studie 270-301, mITT) und 96 % bzw. 96,5 % (Studie 270-201, 6E13) reduziert werden.

Gemäß AM-NutzenV liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, *eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung*, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [14]. Nach den Querschnittsleitlinien der BÄK stellt die „Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben“ ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-

Behandlung dar [5, 6]. Bei der Zielpopulation von BMN 270 handelt es sich um Patienten mit Hämophilie A, die aufgrund der Schwere der Erkrankung in der Regel lebenslang auf eine FVIII-Prophylaxe angewiesen sind bzw. diese, wenn möglich einhalten sollten, um unter Umständen schwerwiegende Spätfolgen bis hin zu dauerhafter Behinderung zu verhindern oder hinauszuzögern. Mit BMN 270 ist es erstmals möglich, dass die Patienten langfristig auf die Prophylaxe und ständigen FVIII-Infusionen verzichten können. Dies stellt für die Patienten einen patientenrelevanten, beträchtlichen Zusatznutzen dar, da sie ein weitgehend normales Leben führen können und erfüllt ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung in Deutschland [5, 6]. Zudem können die ständig erforderlichen Infusionen zu lokalen Infektionen und langfristig zu Vernarbungen der Venen führen, was durch die Einmalinfusion von BMN 270 verhindert wird.

Zusammenfassend reduziert sich die durch die häufigen Infusionen bedingte Belastung der Patienten in einem dramatischen Ausmaß. Die Ergebnisse der Studie 270-201 bestätigten zudem, dass dieser Langzeiteffekt über ≥ 6 Jahre bestehen bleibt.

4.3.2.3.3.5 EQ-5D-5L VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	<p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der „European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level“ (EQ-5D-5L) -Fragebogen ist ein nicht krankheitsspezifisches, generisches Instrument, um den Gesundheitszustand aus Sicht der Patienten zu erfassen [34]. Teil des EQ-5D-5L ist eine VAS mit einem Bereich von Null (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand), auf der die Patienten ihren derzeitigen Gesundheitszustand einschätzen. Das IQWiG hat in dem „Rapid Report“ zur Hämophilie die EQ-5D-5L-VAS zur Bewertung des Gesundheitszustands herangezogen [23].</p> <p>Die Patienten bearbeiteten die EQ-5D-5L Fragebögen inklusive VAS zu Baseline vor der Infusion von BMN 270 sowie in Woche 4, 12, 26 und 52 und nachfolgend halbjährlich beginnend mit Woche 78. Baseline ist definiert als letzte Messung vor BMN 270 Infusion.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Die Ergebnisse werden deskriptiv ausgewertet. Die p-Werte und KIs werden mittels zweiseitigem t-Test berechnet. Es werden keine Imputationen vorgenommen.</p> <p>Es werden die Ergebnisse der VAS-Analysen dargestellt.</p>
270-201	Der Endpunkt wird in der Studie 270-201 nicht erhoben.
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, KI: Konfidenzintervall, p: Wahrscheinlichkeit (probability), VAS: Visuelle Analogskala	

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „EQ-D5-5L VAS“ - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	ja	ja	nein	Entfällt ¹
¹ Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Von der Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Studie wird für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-D5-5L VAS“ nicht abgewichen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Der Endpunkt wird von den Patienten selbst berichtet und unverblindet erhoben. Insbesondere bei subjektiven Endpunkten kann das offene Design der Studie die Ergebnisse verzerren. Fehlende Werte werden bei den Analysen nicht ersetzt.

Positiv anzumerken ist, dass die Rücklaufquote der EQ-D5-5L VAS-Fragebögen bei den Patienten hoch ist.

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies zulassen.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Tabelle 4-67 und Abbildung 4 zeigen die Ergebnisse der EQ-5D-5L VAS in Studie 270-301.

Tabelle 4-67: Gesundheitszustand der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS (Spanne: 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	111	22	131	133
Mittelwert (SD)	80,83 (15,21)	74,68 (17,92)	80,11 (15,27)	79,81 (15,79)
Median (Spanne)	85,00 (30,0, 100,0)	77,50 (30,0, 100,0)	83,00 (30,0, 100,0)	83,00 (30,0, 100,0)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	83,44 (15,37)	77,43 (17,16)	82,51 (15,83)	82,47 (15,76)
Median (Spanne)	87,50 (15,0, 100,0)	80,00 (25,0, 99,0)	85,00 (15,0, 100,0)	85,00 (15,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	2,46 (11,72)	3,95 (14,37)	2,43 (11,77)	2,70 (12,13)
Median (Spanne)	0,00 (-35,0, 50,0)	0,00 (-25,0, 40,0)	0,00 (-35,0, 50,0)	0,00 (-35,0, 50,0)
95 % KI	0,25, 4,68	-2,59, 10,49	0,38, 4,48	0,61, 4,80
p-Wert ³	0,0295	0,2221	0,0203	0,0120
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	110	22	130	132
Mittelwert (SD)	85,23 (13,56)	77,32 (16,98)	84,28 (13,54)	83,91 (14,42)
Median (Spanne)	90,00 (38,0, 100,0)	77,50 (25,0, 95,0)	90,00 (38,0, 100,0)	90,00 (38,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	109	22	129	131
Mittelwert (SD)	4,84 (13,88)	2,64 (9,48)	4,54 (13,32)	4,47 (13,24)
Median (Spanne)	3,00 (-44,0, 60,0)	3,50 (-15,0, 30,0)	3,00 (-44,0, 60,0)	3,00 (-44,0, 60,0)
95 % KI	2,21, 7,48	-1,57, 6,84	2,22, 6,86	2,18, 6,76
p-Wert ³	0,0004	0,2062	0,0002	0,0002
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	83,65 (14,95)	79,29 (16,78)	83,07 (15,16)	82,95 (15,28)
Median (Spanne)	85,00 (30,0, 100,0)	85,00 (45,0, 98,0)	85,00 (30,0, 100,0)	85,00 (30,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	108	21	127	129

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

Mittelwert (SD)	3,24 (11,70)	3,90 (13,36)	3,17 (11,87)	3,35 (11,93)
Median (Spanne)	1,00 (-30,0, 45,0)	5,00 (-35,0, 25,0)	1,00 (-30,0, 45,0)	1,00 (-30,0, 45,0)
95 % KI	1,01, 5,47	-2,18, 9,99	1,08, 5,25	1,27, 5,43
p-Wert ³	0,0048	0,1956	0,0032	0,0018
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		76,27 (16,67)	77,62 (13,54)	76,27 (16,67)
Median (Spanne)		75,00 (40,0, 95,0)	75,00 (60,0, 95,0)	75,00 (40,0, 95,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		1,40 (9,29)	0,46 (9,61)	1,40 (9,29)
Median (Spanne)		0,00 (-18,0, 20,0)	0,00 (-18,0, 20,0)	0,00 (-18,0, 20,0)
95 % KI		-3,74, 6,54	-5,35, 6,27	-3,74, 6,54
p-Wert ³		0,5686	0,8655	0,5686
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation), VAS: Visuelle Analogskala				
¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.				
² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.				
³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.				
Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.2.2				

In der Studie BMN 270-301 wurde der EQ-5D-5L Fragebogen verwendet, um den Einfluss der Therapie mit BMN 270 auf den Gesundheitszustand der Patienten zu untersuchen.

Die Betrachtung der mITT- und ITT-Population zeigt in Woche 52 im Vergleich zu Baseline im Mittel eine Verbesserung um 4,54 (SD 13,32) bzw. 4,47 (SD 13,24) Punkte, was einer statistisch signifikanten ($p=0,0002$) Verbesserung des Gesundheitszustandes der Probanden jeweils in der mITT- und ITT-Population entspricht (Tabelle 4-67). In der Rollover-Population, welche an der pivotalen Studie 270-902 teilgenommen hat, zeigt sich nach dem ersten Studienjahr eine mittlere Verbesserung des EQ-5D-5L um 4,84 (SD 13,88, $p=0,0004$). Bei den 22 Patienten, die direkt eingeschlossen wurden, kann eine Verbesserung im Mittel von 2,64 (SD 9,48, $p=0,2062$) festgestellt werden.

Auch zwei Jahre nach Studienbeginn führt die Behandlung mit BMN 270 zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustandes (Tabelle 4-67). In der mITT-Population liegt in Woche 104 im Vergleich zu Baseline eine mittlere Verbesserung von 3,17 (SD 11,87, $p=0,0032$) vor. In der ITT-Population kann zum gleichen Zeitpunkt im Mittel eine Verbesserung um 3,35 (SD 11,93, $p=0,0018$) Punkte festgestellt werden. Bei der Rollover-Population entspricht die statistisch signifikante Verbesserung des EQ-5D-5L VAS im Mittel

3,24 (SD 11,70, $p=0,0048$) Punkten. Für die direkt eingeschlossenen Patienten ist die mittlere Punktezahl in Woche 104 um 3,90 (SD 13,36, $p=0,1956$) Punkte höher als zum Einschluss in die Studie.

In Woche 104 liegt die Rücklaufquote über alle 4 Populationen hinweg bei über 95 %, somit sind die Ergebnisse als aussagekräftig zu bewerten.

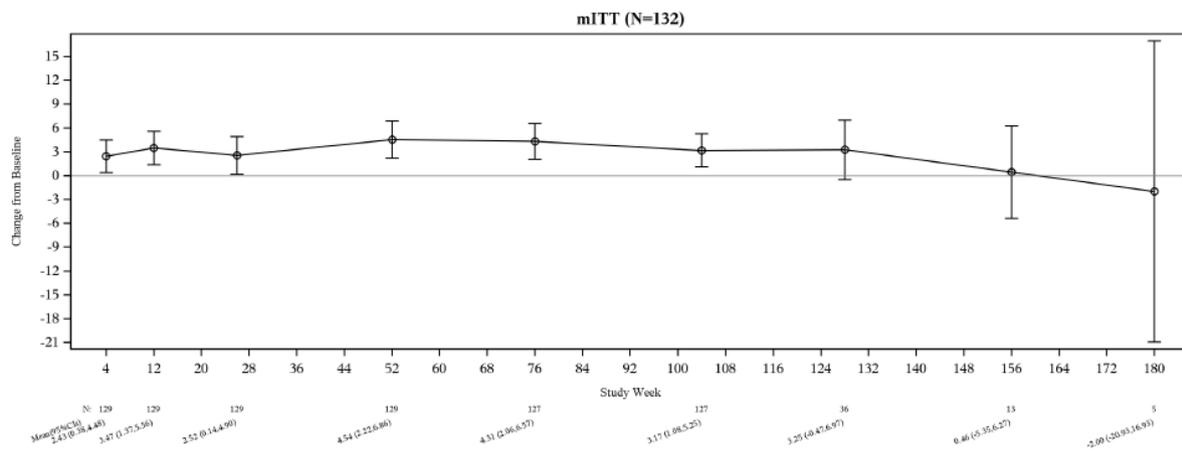


Abbildung 4: Veränderung im Vergleich zu Baseline des EQ-5D-5L VAS Scores (Spanne: 0 – 100 Punkte) nach Infusion von BMN 270 der mITT- Population im Studienverlauf (Datenschnitt 15.11.2021)

mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Abbildung 14.2.3.2.2

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird angenommen, dass die EQ-5D-5L VAS geeignet ist, den Gesundheitszustand von Hämophilie-Patienten abzubilden, unabhängig von deren Nationalität. Bei der EQ-5D-5L handelt es sich um ein Instrument, das international in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt wird. Des Weiteren wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung EQ-5D-5L VAS

Insgesamt zeigen die Daten zum Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D-5L VAS über zwei Jahre eine signifikante Verbesserung bei den Patienten durch die Behandlung mit BMN 270.

4.3.2.3.3.6 „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI+CIQ:HS“

Studie	Operationalisierung
270-301	<p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der WPAI+CIQ:HS ist ein generischer Fragebogen, um den Einfluss der Erkrankung auf die Produktivität bei der Arbeit und, falls zutreffend, in der Schule zu erfassen.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 6 Fragen zur Produktivität, Arbeitsfähigkeit und Fähigkeit zur Ausübung von Alltagsaktivitäten [91]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Berufstätigkeit: Ja/Nein 2) Arbeitsstunden pro Woche 3) Versäumte Arbeitsstunden bedingt durch die Hämophilie in den letzten 7 Tagen 4) Auswirkung der Hämophilie auf die Arbeitsproduktivität während der letzten 7 Tage auf einer Skala von 0-10: 0 = Die Hämophilie hat keine Auswirkung auf meine Arbeit bis 10 = Die Hämophilie hat mich völlig am Arbeiten gehindert 5) Unterricht in einer schulischen/akademischen Umgebung: Ja/nein 6) Unterrichtsstunden pro Woche 7) Unterrichtsausfall in Stunden in den letzten sieben Tagen bedingt durch Probleme in Zusammenhang mit der Hämophilie 8) Auswirkungen der Hämophilie in den letzten 7 Tagen auf die Leistungsfähigkeit in der Schule oder im Unterricht (wie oben Skala von 0-10) 9) Auswirkungen der Hämophilie in den letzten 7 Tagen auf die Fähigkeit, normalen täglichen Aktivitäten (ausgenommen Beruf und Unterricht) nachzugehen (wie oben Skala von 0-10) [92]. <p>Die Ergebnisse werden zu folgenden Domänen zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Versäumte Arbeitszeit, - Beeinträchtigung während der Arbeit, - Gesamtbeeinträchtigung während der Arbeit, - Versäumte Unterrichtsstunden, - Beeinträchtigung in der Klasse, - Gesamtbeeinträchtigung in der Klasse, - Beeinträchtigung der Aktivität. <p>Der Patient bewertet dabei jeweils seine Beeinträchtigungen während der letzten 7 Tage. Der Grad der Einschränkung wird in Prozent angegeben [37]. Höhere Prozentsätze gehen mit einer schwerwiegenderen Beeinträchtigung bzw. geringeren Leistungsfähigkeit einher.</p> <p>Die Patienten bearbeiteten die Fragebögen zu Baseline vor der Infusion von BMN 270 sowie in Woche 4, 12, 26 und 52 und nachfolgend halbjährlich beginnend mit Woche 78. Baseline ist definiert als die letzte Messung vor BMN 270 Infusion.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Die Ergebnisse werden deskriptiv ausgewertet und als prozentuale Beeinträchtigung (0 % keine Beeinträchtigung, 100 % volle Beeinträchtigung) dargestellt. Die p-Werte und KIs werden mittels zweiseitigem T-Test berechnet. Es werden keine Imputationen vorgenommen.</p>
270-201	Der Endpunkt wird in der Studie 270-201 nicht erhoben.
WPAI+CIQ:HS: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions:	

Hemophilia Specific

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „WPAI+CIQ:HS“ - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	ja	ja	nein	Entfällt ¹
¹ Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Von der Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Studie wird für den Endpunkt „WPAI+CIQ:HS“ nicht abgewichen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Der Endpunkt wird von den Patienten selbst berichtet und unverblindet erhoben. Insbesondere bei subjektiven Endpunkten kann das offene Design der Studie die Ergebnisse verzerren. Fehlende Werte werden bei den Analysen nicht ersetzt.

Positiv anzumerken ist, dass die Rücklaufquote der WPAI+CIQ:HS-Fragebögen bei den Patienten hoch ist.

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies zulassen.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Sowohl G-BA als auch IQWiG stufen die Domäne Beeinträchtigung der Aktivitäten bei Hämophilie-Patienten als patientenrelevant ein [39, 40]. Daher werden in Tabelle 4-70 die Ergebnisse dieser Subdomäne dargestellt. Alle weiteren Domänen befinden sich dazu ergänzend in Tabelle 4-126 bis Tabelle 4-128 in Anhang 4-G. Die Daten zur Produktivität in der Schule werden nicht dargestellt, da dazu Daten von weniger als 70 % der ITT-Population vorliegen.

Tabelle 4-70: „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie – prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Beeinträchtigung in %]				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	16,82 (21,07)	25,71 (24,20)	17,98 (21,37)	18,24 (21,75)
Median (Spanne)	10,00 (0,0, 80,0)	20,00 (0,0, 70,0)	10,00 (0,0, 80,0)	10,00 (0,0, 80,0)
BMN 270 Woche 4 – [Beeinträchtigung in %]				
n	103	21	122	124
Mittelwert (SD)	13,79 (19,41)	18,10 (21,36)	14,43 (19,71)	14,52 (19,73)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 80,0)	10,00 (0,0, 70,0)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)
Veränderung zu Baseline²				
n	101	20	119	121
Mittelwert (SD)	-2,77 (15,82)	-10,50 (27,81)	-3,87 (18,42)	-4,05 (18,42)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 50,0)	-10,00 (-60,0, 40,0)	0,00 (-80,0, 50,0)	0,00 (-80,0, 50,0)
95 % KI	-5,90, 0,35	-23,52, 2,52	-7,21, -0,52	-7,37, -0,73
p-Wert ²	0,0813	0,1077	0,0238	0,0171
BMN 270 Woche 52 – [Beeinträchtigung in %]				
n	96	21	116	117
Mittelwert (SD)	10,10 (19,11)	14,29 (21,35)	10,95 (19,56)	10,85 (19,50)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 100,0)	10,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 100,0)	0,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline²				
n	96	20	115	116
Mittelwert (SD)	-7,08 (23,17)	-9,50 (31,70)	-7,57 (24,80)	-7,50 (24,70)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 100,0)	-15,00 (-60,0, 60,0)	0,00 (-80,0, 100,0)	0,00 (-80,0, 100,0)
95 % KI	-11,78, -2,39	-24,34, 5,34	-12,15, -2,98	-12,04, -2,96

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
p-Wert ³	0,0035	0,1960	0,0014	0,0014
BMN 270 Woche 104 – [Beeinträchtigung in %]				
n	104	21	123	125
Mittelwert (SD)	12,12 (22,54)	20,48 (24,39)	13,58 (23,12)	13,52 (22,97)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 100,0)	10,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 100,0)	0,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	103	20	121	123
Mittelwert (SD)	-5,34 (22,70)	-4,00 (31,02)	-4,79 (23,95)	-5,12 (24,10)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 100,0)	-5,00 (-60,0, 60,0)	0,00 (-80,0, 100,0)	0,00 (-80,0, 100,0)
95 % KI	-9,78, -0,90	-18,52, 10,52	-9,10, -0,48	-9,42, -0,82
p-Wert ³	0,0188	0,5709	0,0296	0,0200
BMN 270 Woche 156 – [Beeinträchtigung in %]				
n	0	11	9	11
Mittelwert (SD)		28,18 (21,36)	30,00 (22,91)	28,18 (21,36)
Median (Spanne)		30,00 (0,0, 60,0)	30,00 (0,0, 60,0)	30,00 (0,0, 60,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	11	9	11
Mittelwert (SD)		3,64 (37,22)	7,78 (38,33)	3,64 (37,22)
Median (Spanne)		0,00 (-50,0, 60,0)	0,00 (-50,0, 60,0)	0,00 (-50,0, 60,0)
95 % KI		-21,37, 28,64	-21,69, 37,24	-21,37, 28,64
p-Wert ³		0,7526	0,5596	0,7526
<p>ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation), WPAI+CIO:HS: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific 0 % entspricht keiner Beeinträchtigung, 100 % entspricht voller Beeinträchtigung.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der p-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.4.7</p>				

Bei der Betrachtung der Kategorie „Beeinträchtigung der Aktivität“ mit Hilfe des WPAI+CIQ:HS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit BMN 270 (Tabelle 4-70).

In Woche 52 kommt es in der mITT-Population zu einer Veränderung von -7,57 % (SD 24,80, p=0,0014) und in der ITT-Population um -7,50 % (SD 24,70, p=0,0014). In der Gruppe

der direkt eingeschlossenen Patienten liegt im Mittel eine Veränderung von -9,50 % (SD 31,70; p=0,1960) vor und in der Rollover-Population von -7,08 % (SD 23,17; p=0,0035) (Tabelle 4-70).

Nach dem zweiten Studienjahr zu Woche 104 liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil in der mITT- (-4,79 %; SD 23,95; p=0,0296) und ITT-Population (-5,12 %; SD 24,10; p=0,0200) im Mittel gegenüber Baseline vor. Bei den direkt eingeschlossenen Patienten kann ein Rückgang von -4,00 % (SD 31, 02; p=0,5709) festgestellt werden und in der Rollover-Population von -5,34 % (SD 22, 70; p=0,0188).

Insgesamt führt die Behandlung der Patienten mit BMN 270 zu einer Verringerung der „Beeinträchtigung der Aktivität“, gemessen mit Hilfe des WPAI:CIQ:HS.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird angenommen, dass die WPAI+CIQ:HS geeignet ist, die Fähigkeiten von Hämophilie-Patienten im Beruf und Alltag abzubilden, unabhängig von deren Nationalität. Des Weiteren wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung

Mittels der WPAI+CIQ:HS wurde untersucht, inwiefern die Behandlung mit BMN 270 sich auf die Arbeitsfähigkeit und Aktivitäten der Probanden auswirkt. Bei der „Beeinträchtigung der Aktivität“ kann eine statistisch signifikante Verbesserung zu Baseline festgestellt werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten nach Behandlung mit BMN 270 aktiver am Leben teilnehmen können.

4.3.2.3.7 Änderung der hFVIII-Aktivität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Änderung der hFVIII-Aktivität“

Studie	Operationalisierung
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	<p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist die Änderung der hFVIII-Aktivität, gemessen mittels eines chromogenen Substrat-Assays, während Woche 49-52, sowie Woche 104 nach der BMN 270-Infusion gegenüber dem Ausgangswert. Die Änderung der hFVIII-Aktivität mittels chromogenem Assay nach BMN 270-Therapie ist der primäre Endpunkt der Zwischenanalyse (ausgenommen USA). Die FVIII-Aktivität wird zusätzlich unter Einsatz eines einstufigen Gerinnungstest (<i>One-Stage Assay</i>) bestimmt.</p> <p>Für die amerikanische Zulassung ist der primäre Endpunkt der Anteil derjenigen Patienten, die auf die Therapie 23-26 Wochen nach der Infusion von BMN 270 angesprochen haben, ausgedrückt als hFVIII-Aktivität von mindestens 40 IE/dl (Median). Dies entspricht den Empfehlungen der FDA.</p> <p>Blutproben zur FVIII-Bestimmung werden bei der Screening-Visite, Baseline, einmal wöchentlich zwischen Woche 1 und 36, alle zwei Wochen zwischen Woche 37 und 52, alle vier Wochen im zweiten Jahr und alle sechs Wochen zwischen dem dritten und fünften Jahr entnommen. Bei Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten, waren zwischen Jahr 2 und 5 weniger häufige Visiten erforderlich.</p> <p>Sowohl der chromogene Substrat- als auch der einstufige Gerinnungsassay sind validiert und CE-zertifiziert. Die untere Nachweisgrenze des chromogenen Assays beträgt 3 IE/dl und des Gerinnungstests 1 IE/dl. Werte unterhalb der Nachweisgrenze werden als 0 IE/dl eingegeben.</p> <p>Gemäß Prüfplan sollen zu Baseline die FVIII-Talspiegel bestimmt werden d. h. die Messung sollte mindestens 72 Stunden oder fünf Halbwertszeiten nach der letzten FVIII-Ersatztherapie bzw. Infusion langwirksamer FVIII-Konzentrate durchgeführt werden. Eine Auswaschphase ist allerdings nicht obligat. Während der Studie sind die Prüfarzte angehalten, wenn immer möglich die Blutproben zur hFVIII-Messung nicht innerhalb von 72 Stunden bezogen auf die letzte FVIII-Behandlung zu entnehmen. Dies betrifft nur Studienteilnehmer, deren FVIII-Spiegel 16 Wochen nach BMN 270 mindestens 5 IE/dl erreicht und die die FVIII-Ersatztherapie nicht wieder aufgenommen haben.</p> <p>Im Prüfplan sind folgende Regeln festgelegt für den Fall, dass der FVIII-Spiegel im Studienverlauf absinkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abfall um mindestens 20 % aber weniger als 35 % bezogen auf den Höchstwert bei zwei aufeinander folgenden Messungen: Wiederholte Messung von FVIII und der Leberfunktion alle 7 Tage bis die FVIII-Aktivität stabil ist oder ansteigt - Abfall um mehr als 35 % bezogen auf den Höchstwert bei zwei aufeinander folgenden Messungen: Wie oben allerdings Probennahme alle 72 Stunden <p>Mit Inkrafttreten von Amendment 3 des Prüfplans wurden die Bedingungen gelockert, unter welchen Corticosteroide therapeutisch eingesetzt werden dürfen (u. a. ALT über dem Normbereich und 2-fach höher gegenüber Baseline).</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Die Auswertung zu den verschiedenen Zeitpunkten erfolgte wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Woche 1 bis 36: Es fanden wöchentliche Messungen statt. Der Median der hFVIII-Aktivität eines 4-wöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4) jedes Patienten wird zur statistischen Analyse verwendet. - Woche 37-52: Es fanden zweiwöchentliche Messungen statt. Der Median der hFVIII-Aktivität eines 4-wöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 49-52) jedes Patienten wird zur statistischen Analyse des jeweiligen vierwöchigen Intervalls verwendet. - Ab Woche 52 bis Woche 104: Es fanden vierwöchentliche Messungen statt. Die hFVIII-

	<p>Werte dieser Messungen jedes Patienten werden zur statistischen Analyse des jeweiligen Erhebungszeitpunktes (± 2 Wochen) verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ab Jahr 3-5: Es fanden sechswöchentliche Messungen statt. Die hFVIII-Werte dieser Messungen jedes Patienten werden zur statistischen Analyse des jeweiligen Erhebungszeitpunktes (± 2 Wochen) verwendet. <p>Zur statistischen Auswertung der Änderung der hFVIII-Aktivität wird der Einstichproben-t-Test eingesetzt. Bei der Zwischenanalyse wurde ein Signifikanzniveau von 0,005 festgelegt. Bei den Responder-Analysen wird ein zweiseitiger exakter Binomialtest eingesetzt und das Signifikanzniveau beträgt bei der ersten Zwischenanalyse 0,0002.</p> <p>Bei den Berechnungen wird ein Ausgangswert (Baseline) von 1 IE/dl (Einschlusskriterium ≤ 1 IE/dl) anstelle des tatsächlich gemessenen Wertes zugrunde gelegt. Werte, die innerhalb von 72 Stunden (oder drei Kalendertagen) bezogen auf die letzte FVIII-Infusion erhoben werden, werden bei der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>Fehlende Werte werden durch den Median über das letzte 4-Wochenfenster mit Werten ersetzt (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) oder es wird 1 IE/dl eingegeben, falls kein Wert Post-BMN 270 vorliegt. Die primäre Analyse wird auf Basis der Ergebnisse des einstufiger Gerinnungsassay wiederholt.</p> <p>Das mITT-Subset stellt die primäre Analyse dar und die ITT-Analyse wird unterstützend berichtet. Der Anteil Patienten, die auf BMN 270 ansprechen, werden unter Einsatz verschiedener Responder-Kriterien dargestellt: Mindestens 5 % (Übergang von mittelschwerer zu milder Hämophilie A) [28], ≥ 15 % (weniger Spontanblutungen) [45], und ≥ 40 % (unterer Normbereich) [28].</p>
<p>Studie 270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)</p>	<p>Die primären Endpunkte sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil derjenigen Patienten, die auf die Therapie mit BMN 270 nach der Infusion ansprechen bzw. nicht ansprechen. Dabei gelten Patienten als Responder, deren FVIII-Aktivität im Median während Woche 13-16 nach der Infusion mindestens 5 IE/dl erreicht. - Median der FVIII-Aktivität während Woche 13-16 nach der BMN 270-Infusion <p>Zur Messung der FVIII-Aktivität wird wie in der Studie 270-301 ein chromogener und ein einstufiger Gerinnungsassay eingesetzt. Der Endpunkt wird in der Screeningphase, wöchentlich in Woche 1-36 nach BMN 270 Infusion, zweiwöchentlich in Woche 37-52, vierwöchentlich in Jahr 2, sechswöchentlich in Jahr 3-5 und halbjährlich in Jahr 6-7, sowie zu Studienende erhoben.</p> <p>Protokollgemäß ist keine Auswaschphase vor der Bestimmung der FVIII-Ausgangsaktivität erforderlich. Ansonsten entsprechen die Vorgaben bezüglich der FVIII-Auswaschphase denjenigen der Studie 270-301. Der Prüfplan der Studie 270-201 enthält keine Regeln, wie im Falle eines Abfalls der FVIII-Aktivität im Studienverlauf vorzugehen ist.</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>In der Studie 270-201 ist der chromogene FVIII-Assay nicht als Hauptanalyse festgelegt, sondern der chromogene und der einstufige Gerinnungstest gelten bei der Primäranalyse als gleichwertig. Zur Wirksamkeitsanalyse werden ausschließlich die zentral bestimmten Messwerte herangezogen.</p> <p>Eine statistische Analyse der primären Endpunkte ist laut SAP nicht vorgesehen und der Endpunkt wird deskriptiv analog zu Studie 270-301 ausgewertet. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Baseline ist der letzte Wert vor BMN 270 Infusion, der mindestens 72 Stunden nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie gemessen wurde.</p> <p>Hinsichtlich der Änderung im Verlauf der Studie werden die Ergebnisse für Woche 13-16 (geplante Primäranalyse) sowie 49-52 Wochen übereinstimmend mit der Studie 270-301 dargestellt. Zusätzlich werden die Ergebnisse jeweils zum Ende des Studienjahres dargestellt. Die Responder-Analysen entsprechen den oben Beschriebenen.</p>
<p>AAV: Adeno-assoziiertes Virus, ALT: Alaninamino-Transferase, CE: Symbol der Freiverkehrsfähigkeit in der Europäischen Union, dl: Deziliter, FAS: Vollständiger Datensatz (full analysis set), FDA: Food and Drug Administration, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, hFVIII: Humaner Gerinnungsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten, ITT: Intention to treat, LOCF: Last observation carried forward, mITT: Modifiziertes intention to</p>	

treat, MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measurements), USA: Vereinigte Staaten von Amerika,

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Änderung der hFVIII-Aktivität“ - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	nein	ja	nein	Entfällt ¹
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	Entfällt ¹	nein	nein	ja	nein	Entfällt ¹
¹ Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie ist nicht verblindet, was bei einem objektiven Laborparameter wie der FVIII-Aktivität keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Es wurden alle bislang behandelten Patienten in die Analysen einbezogen. Für fehlende Werte sollten bei den Primäranalysen Imputationsmethoden eingesetzt werden.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Auswertungen des Endpunkts wurden ausführlich und transparent beschrieben und der Endpunkt wie geplant ausgewertet. Mit der zusätzlichen Responder-Analyse (≥ 40 IE/dl) wurde einer Empfehlung der FDA entsprochen [46]. Es wurden diverse *post-hoc*-Korrelationsanalysen zum primären Endpunkt ausgeführt. Diese hatten rein wissenschaftliche Gründe und dienten dazu, Anhaltspunkte zu erhalten, warum die FVIII-Aktivität zwischen den Patienten derartig schwankt. Weitere *post-hoc*-Auswertungen gingen der Frage nach, inwieweit Corticosteroide erhöhte ALT-Spiegel absenken und den damit vermutlich

einhergehenden Abfall der FVIII-Aktivität verhindern oder umkehren können. Diese Untersuchungen sind auf Basis der publizierten Literatur begründet [59, 62]. Es ergeben sich somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es handelt sich bei der FVIII-Aktivität um einen Surrogatendpunkt (siehe Abschnitt 4.5.4).

Zu Baseline sollten gemäß Prüfplan die FVIII-Talspiegel bestimmt werden (mindestens 72 Stunden bezogen auf die letzte FVIII-Infusion und mindestens fünf Halbwertszeiten bei langwirksamen FVIII-Präparaten), dies ist allerdings nicht obligat. Die Prüfarzte haben diese Empfehlung teilweise nicht umgesetzt, da die Baseline-Werte im Mittel deutlich oberhalb von 1 IE/dl liegen (Einschlusskriterium ≤ 1 IE/dl). Die Baseline-Werte sind wahrscheinlich verzerrt, da sie abhängig davon schwanken, wie viel Zeit zwischen der letzten FVIII-Prophylaxe und der Probennahme vergangen ist. Zur Berechnung der Änderung im Studienverlauf wurde daher eine Baseline-Aktivität von 1 IE/dl zugrunde gelegt und nicht der tatsächlich gemessene Wert, da keine Wash-out-Phase der FVIII-Prophylaxe vorlag. Allerdings sinken die FVIII-Werte bei Patienten mit schwerer Hämophilie A aufgrund des bislang nicht umkehrbaren Verlaufs der Erkrankung zwangsläufig auf 1 IE/dl oder niedriger ab, wenn die FVIII-Ersatztherapie nicht konsequent eingesetzt wird. Ein Bezug auf 1 IE/dl ist daher wissenschaftlich begründbar und ein Wert in dieser Größenordnung wäre wahrscheinlich auch gemessen worden, hätten sich die Prüfarzte konsequent an die Empfehlungen des Prüfplans gehalten.

Bei der Berechnung der FVIII-Aktivität werden nur diejenigen Werte berücksichtigt, bei denen die letzte FVIII-Infusion länger als 72 Stunden zurückliegt. Bei langwirksamen FVIII-Präparaten könnte diese Auswaschphase eventuell zu kurz sein. Insgesamt 37 Studienteilnehmer waren zuvor mit langwirksamen FVIII-Formulierungen behandelt worden (Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021, Tabelle 14.1.7.1 [75]). Da die Patienten nach der Infusion von BMN 270 insgesamt nur noch wenige FVIII-Infusionen benötigten und nach 72 Stunden die FVIII-Spiegel auch bei langwirksamen Produkten schon deutlich abgenommen haben dürften, wird nicht angenommen, dass das Ergebnis dadurch relevant, d. h. in seiner Ausrichtung, verzerrt wird.

Über die designbedingten Verzerrungen hinausgehende sonstige Verzerrungsaspekte konnten für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Da es sich um einen objektiven Laborparameter handelt, wird nicht angenommen, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das offene Design relevant verzerrt werden, d. h. dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage ändern würden. Da bei Hämophilie A keine Spontanheilungen bekannt sind, können aus einem Anstieg der FVIII-Aktivität beispielsweise in den Normbereich Aussagen zum Zusatznutzen von BMN 270 ableitbar sein.

Der Endpunkt wird in der prospektiven NIS 270-902 nicht erhoben, sodass keine Vergleichswerte unter langfristiger FVIII-Prophylaxe vorliegen.

Studie 270-201: Dosiseskaltationsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)***Verblindung der Endpunkterheber***

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet, was auf objektive Laborparameter keinen Einfluss hat.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Es wurden alle mit BMN 270 behandelten Patienten in die Analysen eingeschlossen, fehlende Werte wurden allerdings nicht imputiert.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Gemäß SAP ist für den Endpunkt keine statistische Analyse vorgesehen und die geplante Primäranalyse bezieht sich auf Woche 13-16. *Post-hoc* wurde die FVIII-Aktivität über Woche 23-26 nach der BMN 250-Infusion statistisch ausgewertet. Diese Analysen wurden aus Gründen der Konsistenz und zum Vergleich mit der Studie 270-301 ausgeführt und sind deshalb nicht als ergebnisorientiert einzustufen. Somit liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Sonstige Aspekte

Ansonsten treffen die obigen Aussagen zur Studie 270-301 auch auf die Studie 270-201 zu. Entgegen der Studie 270-301 haben die Patienten der Studie 270-201 vor Studienbeginn keine langwirksamen FVIII-Formulierungen eingesetzt (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022, Tabelle 14.1.7 [64]).

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies erlauben.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)***Änderung der FVIII-Aktivität im Studienverlauf***

Zur Bewertung der Änderung werden die FVIII-Kriterien der Querschnittsleitlinie der BÄK herangezogen: Mittelschwere Hämophilie- Restaktivität von >1 IE/dl bis ≤ 5 IE/dl und milde Hämophilie- Restaktivität von >5 IE/dl [5, 6].

Chromogener FVIII-Assay

Tabelle 4-73, Tabelle 4-74 und Abbildung 5 zeigen die Ergebnisse der Messung der hFVIII-Aktivität mittels chromogenem Assay.

Tabelle 4-73: Änderung der hFVIII-Aktivität (IE/dl) gemessen mittels chromogenen Assay (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) nach einmaliger Infusion von BMN 270 bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline²				
n	112	22	132	134
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)	13,01 (23,74)	10,15 (16,74)	12,64 (22,86)	12,54 (22,71)
Median (Spanne)	3,15 (0,0, 178,0)	1,80 (0,0, 67,1)	3,15 (0,0, 178,0)	3,15 (0,0, 178,0)
BMN 270 Woche 1-4³				
n	112	22	132	134
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)	4,01 (7,06)	3,89 (3,98)	4,04 (6,67)	3,99 (6,64)
Median (Spanne)	1,00 (0,0, 48,6)	3,28 (0,0, 15,5)	1,00 (0,0, 48,6)	1,00 (0,0, 48,6)
Änderung vs. Baseline ⁴				
Mittelwert (SD)	3,01 (7,06)	2,89 (3,98)	3,04 (6,67)	2,99 (6,64)
Median (Spanne)	0,00 (-1,0, 47,6)	2,28 (-1,0, 14,5)	0,00 (-1,0, 47,6)	0,00 (-1,0, 47,6)
95 % KI	1,69, 4,33	1,13, 4,65	1,89, 4,19	1,85, 4,12
BMN 270 Woche 49-52³				
n	112	22	132	134
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)	43,53 (45,34)	36,48 (45,95)	42,78 (45,55)	42,37 (45,34)
Median (Spanne)	24,15 (0,0, 231,2)	23,53 (0,0, 207,4)	23,93 (0,0, 231,2)	23,93 (0,0, 231,2)
Änderung vs. Baseline ⁴				
Mittelwert (SD)	42,53 (45,34)	35,48 (45,95)	41,78 (45,55)	41,37 (45,34)
Median (Spanne)	23,15 (-1,0, 230,2)	22,53 (-1,0, 206,4)	22,93 (-1,0, 230,2)	22,93 (-1,0, 230,2)
95 % KI	34,04, 51,02	15,11, 55,85	33,94, 49,63	33,62, 49,12

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
BMN 270 Woche 104³				
n	112	22	132	134
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)	23,11 (33,90)	20,86 (27,04)	23,04 (32,94)	22,74 (32,79)
Median (Spanne)	11,65 (0,0, 187,1)	11,40 (0,0, 110,6)	11,75 (0,0, 187,1)	11,65 (0,0, 187,1)
Änderung vs. Baseline ⁴				
Mittelwert (SD)	22,11 (33,90)	19,86 (27,04)	22,04 (32,94)	21,74 (32,79)
Median (Spanne)	10,65 (-1,0, 186,1)	10,40 (-1,0, 109,6)	10,75 (-1,0, 186,1)	10,65 (-1,0, 186,1)
95 % KI	15,76, 28,46	7,87, 31,85	16,37, 27,71	16,14, 27,34
p-Wert	<0,0001	0,0024	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 156³				
n	0	19	17	19
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)		15,22 (20,44)	16,81 (21,08)	15,22 (20,44)
Median (Spanne)		9,30 (0,0, 62,2)	8,40 (0,0, 62,2)	8,40 (0,0, 62,2)
Änderung vs. Baseline ⁴				
Mittelwert (SD)		14,22 (20,44)	15,81 (21,08)	14,22 (20,44)
Median (Spanne)		7,40 (-1,0, 61,2)	8,30 (-1,0, 61,2)	7,40 (-1,0, 61,2)
95 % KI		4,37, 24,08	4,97, 26,65	4,37, 24,08
<p>dl: Deziliter, hFVIII: Humaner Koagulationsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten (international units), ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention-to-treat, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung</p> <p>Die Werte für die FVIII-Aktivität wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 72 Stunden (oder 3 Kalendertagen, wenn die Zeit nicht verfügbar ist) seit der letzten Infusion einer exogenen FVIII-Ersatztherapie ermittelt wurden. Darüber hinaus wurden FVIII-Aktivitätswerte nach der Baseline ausgeschlossen, wenn sie nach Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe-Behandlung ermittelt wurden. FVIII-Aktivitätswerte unterhalb der LLOQ (Lower limit of quantification) wurden mit mit 0 IE/dl angesetzt. Der Ausgangswert war die letzte FVIII-Aktivität vor der Infusion von BMN 270.</p> <p>Wenn während eines Intervalls nach Baseline keine FVIII-Aktivitätsmessungen verfügbar waren, wurde eine Imputation auf der Grundlage des kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte vorgenommen. Wenn der Proband die Studie vorzeitig abbrach, wurde der fehlende Wert nach dem Abbruch mit 0 IE/dl bis zum Daten-Cutoff berechnet; wenn der Proband die Studie fortsetzte, vor der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert und dem Medianwert im nächsten 4- oder 6-Fenster nach Beginn der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert angenommen. In den Fällen, in denen der Wert des nächsten Fensters nicht verfügbar war (z. B. war der fehlende Besuch der letzte Besuch zum Datenstichtag), wurde der fehlende Wert durch lineare Extrapolation unter Verwendung der Medianwerte in den letzten beiden 4- oder 6-Wochen-Fenstern davor mit einer gültigen Beobachtung verwendet. Die Zeitfenster davor oder danach sollten nach Woche 4 liegen. Wenn keine derartigen FVIII-Aktivitätsbewertungen verfügbar waren, wurde 1 IE/dl zur Imputation verwendet.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Baseline ist definiert als die letzte Messung der hFVIII-Aktivität vor Infusion von BMN 270, die mehr als 72 Stunden bzw. fünf Halbwertszeiten nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie stattfand.</p>				

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
<p>³ Von Woche 1 bis 36 fanden wöchentliche Messungen und von Woche 37 bis 52 zweiwöchentliche Messungen statt, wobei der Median der hFVIII-Aktivität eines vierwöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4, Woche 49-52) jedes Patienten zur statistischen Analyse des vierwöchigen Intervalls verwendet wurde. Im zweiten Studienjahr wurden vierwöchentliche Messungen und ab dem dritten Studienjahr wurden sechswöchentliche Messungen durchgeführt, deren Werte direkt zur statistischen Analyse des jeweiligen Zeitpunktes (± 2 Wochen) verwendet wurden.</p> <p>⁴ Der Ausgangswert der FVIII-Aktivität von 1 IE/dl wurde in der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet, da die übliche FVIII-Prophylaxe bei Personen mit schwerer Hämophilie A (zur Vermeidung eines erhöhten Blutungsrisikos) vor der Infusion von BMN 270 nicht ausgewaschen wurde.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Tabelle 14.2.1.1.1, Tabelle 14.2.1.2.2</p>				

Entsprechend der Einschlusskriterien liegt die Ausgangs-hFVIII-Aktivität der Patienten mit schwerer Hämophilie bei höchstens 1 IE/dl. Die gemessenen Baseline-Werte liegen aufgrund der zuvor erhaltenen FVIII-Ersatztherapie jedoch mit 12,54 (SD 22,71, ITT) bzw. 12,64 (SD 22,86, mITT) höher (Tabelle 4-73).

Nach nur einmaliger Infusion von BMN 270 und dem Absetzen der FVIII-Prophylaxe stieg die hFVIII-Aktivität in den oberen Bereich ≥ 5 IE/dl, der milde Hämophilie kennzeichnet (Tabelle 4-73). Im Mittel konnte nach einem Jahr in der mITT-Population eine FVIII-Aktivität von 42,78 (SD 45,55) IE/dl festgestellt werden, was eine Veränderung im Vergleich zu Baseline von +41,78 (SD 45,55, 95 % KI 33,94, 49,63) IE/dl entspricht. In Woche 104 lag im Mittel eine statistisch hoch signifikante Veränderung zu Baseline in der mITT-Population von +22,04 (SD 32,94; 95 % KI 16,37, 27,71, $p < 0,0001$) IE/dl vor. Die Ergebnisse der mITT-Population werden durch die Ergebnisse der ITT- und Rollover-Population sowie der direkt eingeschlossenen Patienten bestätigt.

Die Veränderung der FVIII-Aktivität, erhoben mit dem chromogenen Assay, ist in Abbildung 5 für die mITT-Population dargestellt.

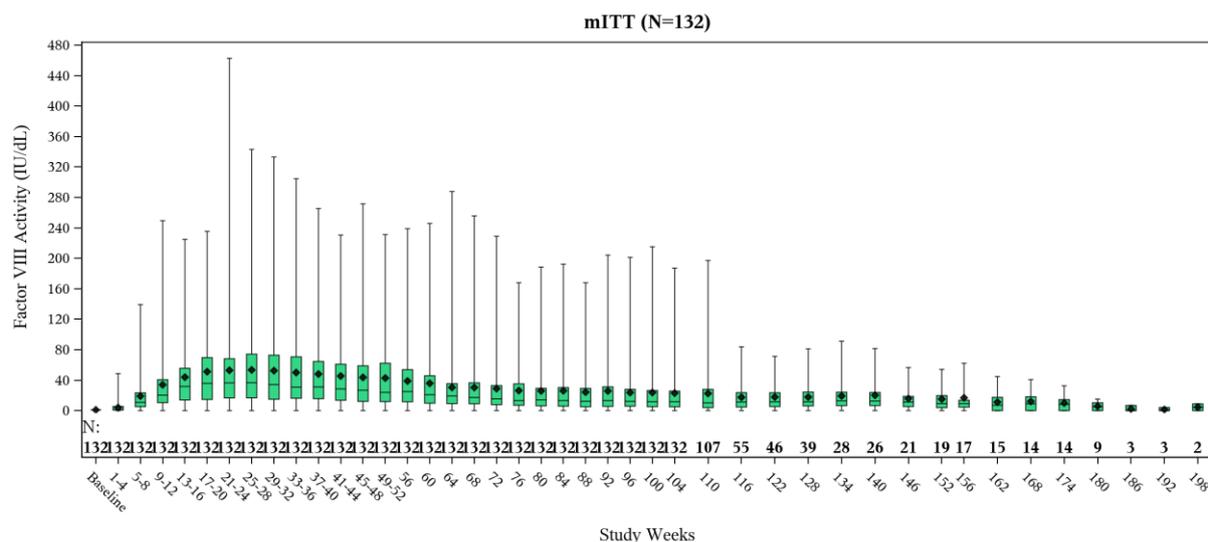


Abbildung 5: Boxplot der FVIII-Aktivität in IE/dl gemessen mittels chromogenem Assay nach Infusion von BMN 270 (Studie 270-301, mITT-Population, Datenschnitt 15.11.2021)

dl: Deziliter, IE: International Unit(s), mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Die Werte für die FVIII-Aktivität wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 72 Stunden (oder 3 Kalendertagen, falls die Zeit nicht verfügbar ist) seit der letzten Infusion einer exogenen FVIII-Ersatztherapie ermittelt wurden. Darüber hinaus wurden FVIII-Aktivitätswerte nach Baseline ausgeschlossen, wenn sie nach Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe-Behandlung ermittelt wurden. FVIII-Aktivitätswerte unterhalb der LLOQ (Lower limit of quantification) wurden mit 0 IE/dl angesetzt. Der Ausgangswert war die letzte FVIII-Aktivität vor der Infusion von BMN 270, die mehr als 72 Stunden bzw. fünf Halbwertszeiten nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie stattfanden.

Von Woche 1 bis 36 fanden wöchentliche Messungen und von Woche 37 bis 52 zweiwöchentliche Messungen statt, wobei der Median der hFVIII-Aktivität eines vierwöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4, Woche 49-52) jedes Patienten zur statistischen Analyse des vierwöchigen Intervalls verwendet wurde. Im zweiten Studienjahr wurden vierwöchentliche Messungen und ab dem dritten Studienjahr wurden sechswöchentliche Messungen durchgeführt, deren Werte direkt zur statistischen Analyse des jeweiligen Zeitpunktes (± 2 Wochen) verwendet wurden. Wenn während eines Intervalls nach Baseline keine FVIII-Aktivitätsmessungen verfügbar waren, wurde der kleinere der benachbarten nicht fehlenden Werte zur Imputation verwendet. Wenn der Proband die Studie vorzeitig abbrach, wurde der fehlende Wert nach dem Abbruch mit 0 IE/dl bis zum Daten-Cutoff angenommen; wenn der Proband die Studie fortsetzte, wurde der fehlende Wert mit dem kleineren der Medianwerte im letzten 4- oder 6-Wochen-Fenster vor der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert und dem Medianwert im nächsten 4- oder 6-Fenster nach Beginn der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert angenommen. In den Fällen, in denen der Wert des nächsten Fensters nicht verfügbar war (z. B. wenn der fehlende Besuch der letzte Besuch vor dem Datenstichtag war), wurde der fehlende Wert durch lineare Extrapolation unter Verwendung der Medianwerte in den letzten beiden 4- oder 6-Wochen-Fenstern davor mit einer gültigen Beobachtung berechnet. Über den Fenstern vor oder nach sollte nach Woche 4 liegen. Wenn keine derartigen FVIII-Aktivitätsbewertungen verfügbar waren, wurde 1 IE/dl zur Imputation verwendet.

Die Kästchen zeigen die Interquartilsbereiche, die Linien in den Kästchen geben die Mediane an. Die Enden der Whisker stellen die Minimal- und Maximalwerte dar und die Rauten zeigen die Mittelwerte an.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Abbildung 14.2.1.2.1.1

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Faktor-VIII-Aktivität (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) unter Verwendung des chromogenen Assays bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Woche 49-52², FVIII-Aktivität (IE/dl) – Anzahl Patienten n (%)³				
<5 IE/dl	13 (11,6)	3 (13,6)	16 (12,1)	16 (11,9)
BLOQ (<3 IE/dl)	10 (8,9)	3 (13,6)	13 (9,8)	13 (9,7)
≥3 - <5 IE/dl	3 (2,7)	0	3 (2,3)	3 (2,2)
≥5 - <40 IE/dl	56 (50,0)	13 (59,1)	67 (50,8)	69 (51,5)
≥5 - <15 IE/dl	18 (16,1)	5 (22,7)	22 (16,7)	23 (17,2)
≥15 - <40 IE/dl	38 (33,9)	8 (36,4)	45 (34,1)	46 (34,3)
≥40 IE/dl	43 (38,4)	6 (27,3)	49 (37,1)	49 (36,6)
≥40 - ≤150 IE/dl	37 (33,0)	5 (22,7)	42 (31,8)	42 (31,3)
>150 IE/dl	6 (5,4)	1 (4,5)	7 (5,3)	7 (5,2)
Woche 104², FVIII-Aktivität (IE/dl) – Anzahl Patienten n (%)³				
<5 IE/dl	28 (25,0)	5 (22,7)	32 (24,2)	33 (24,6)
BLOQ (<3 IE/dl)	16 (14,3)	4 (18,2)	19 (14,4)	20 (14,9)
≥3 - <5 IE/dl	12 (10,7)	1 (4,5)	13 (9,8)	13 (9,7)
≥5 - <40 IE/dl	67 (59,8)	14 (63,6)	80 (60,6)	81 (60,4)
≥5 - <15 IE/dl	38 (33,9)	8 (36,4)	45 (34,1)	46 (34,3)
≥15 - <40 IE/dl	29 (25,9)	6 (27,3)	35 (26,5)	35 (26,1)
≥40 IE/dl	17 (15,2)	3 (13,6)	20 (15,2)	20 (14,9)
≥40 - ≤150 IE/dl	15 (13,4)	3 (13,6)	18 (13,6)	18 (13,4)
>150 IE/dl	2 (1,8)	0	2 (1,5)	2 (1,5)
<p>BLOQ: BLOQ: unter der Bestimmungsgrenze (below limit of quantification dl: Deziliter, hFVIII: Humaner Koagulationsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten (international units), ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention-to-treat, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung</p> <p>Die Werte für die FVIII-Aktivität wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 72 Stunden (oder 3 Kalendertagen, wenn die Zeit nicht verfügbar ist) seit der letzten Infusion einer exogenen FVIII-Ersatztherapie ermittelt wurden. Darüber hinaus wurden FVIII-Aktivitätswerte nach der Baseline ausgeschlossen, wenn sie nach Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe-Behandlung ermittelt wurden. FVIII-Aktivitätswerte unterhalb der LLOQ (Lower limit of quantification) wurden mit mit 0 IE/dl angesetzt. Der Ausgangswert war die letzte FVIII-Aktivität vor der Infusion von BMN 270.</p> <p>Wenn während eines Intervalls nach Baseline keine FVIII-Aktivitätsmessungen verfügbar waren, wurde eine Imputation auf der Grundlage des kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte vorgenommen. Wenn der Proband die Studie vorzeitig abbrach, wurde der fehlende Wert nach dem Abbruch mit 0 IE/dl bis zum Daten-Cutoff berechnet; wenn der Proband die Studie fortsetzte, wurde der fehlende Wert mit dem kleineren der Medianwerte im letzten 4- oder 6-Wochen-Fenster mit einer gültigen Beobachtung und dem Medianwert im nächsten 4- oder 6-Fenster mit einer gültigen Beobachtung. In den Fällen, in denen der Wert des nächsten Fensters nicht verfügbar war (z. B. war der fehlende Besuch der letzte Besuch zum Datenstichtag), wurde der fehlende Wert durch lineare Extrapolation unter Verwendung der Medianwerte in den letzten beiden 4- oder 6-</p>				

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
<p>Wochen-Fenstern davor mit einer gültigen Beobachtung verwendet. Die Zeitfenster davor oder danach sollten nach Woche 4 liegen. Wenn keine derartigen FVIII-Aktivitätsbewertungen verfügbar waren, wurde 1 IE/dl zur Imputation verwendet.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Von Woche 1 bis 36 fanden wöchentliche Messungen und von Woche 37 bis 52 zweiwöchentliche Messungen statt, wobei der Median der hFVIII-Aktivität eines vierwöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4, Woche 49-52) jedes Patienten zur statistischen Analyse des vierwöchigen Intervalls verwendet wurde. Im zweiten Studienjahr wurden vierwöchentliche Messungen und ab dem dritten Studienjahr wurden sechswöchentliche Messungen durchgeführt, deren Werte direkt zur statistischen Analyse des jeweiligen Zeitpunktes (± 2 Wochen) verwendet wurden.</p> <p>³ Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (N) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.1.1.1, 14.2.1.2.10</p>				

Nach dem ersten Studienjahr (Woche 49-52) nach BMN 270-Infusion zeigt sich, dass 87,9 % der Patienten der mITT-Population FVIII-Werte von 5 IE/dl oder höher haben, die definitionsgemäß der milden Form der Hämophilie A zuzuordnen sind (Tabelle 4-74) [28]. Nach 2 Studienjahren in Woche 104 zeigt sich, dass durch die BMN 270-Behandlung 75,8 % der Probanden der mITT-Population eine milde Hämophilie aufweisen. Die Ergebnisse der mITT-Population wurden ebenfalls durch die anderen Populationen bestätigt.

Einstufiger FVIII-Gerinnungstest

Tabelle 4-75, Tabelle 4-76 und Abbildung 6 zeigen die Ergebnisse der Messung der hFVIII-Aktivität mittels einstufigem FVIII-Gerinnungstest.

Tabelle 4-75: Änderung der hFVIII-Aktivität (IE/dl) gemessen mittels einstufigem FVIII-Gerinnungstest (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) nach einmaliger Infusion von BMN 270 bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline²				
n	112	22	132	134
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)	11,39 (19,65)	8,68 (14,92)	11,04 (19,05)	10,94 (18,93)
Median (Spanne)	2,75 (0,0, 146,5)	2,05 (0,0, 65,0)	2,70 (0,0, 146,5)	2,70 (0,0, 146,5)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
BMN 270 Woche 1-4³				
n	112	22	132	134
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)	5,96 (9,20)	5,97 (3,71)	6,00 (8,58)	5,96 (8,53)
Median (Spanne)	2,15 (0,0, 70,4)	5,85 (1,0, 14,1)	3,05 (0,0, 70,4)	3,05 (0,0, 70,4)
Änderung vs. Baseline ⁴				
Mittelwert (SD)	4,96 (9,20)	4,97 (3,71)	5,00 (8,58)	4,96 (8,53)
Median (Spanne)	1,15 (-1,0, 69,4)	4,85 (0,0, 13,1)	2,05 (-1,0, 69,4)	2,05 (-1,0, 69,4)
95 % KI	3,24, 6,68	3,32, 6,61	3,52, 6,48	3,51, 6,42
BMN 270 Woche 49- 52³				
n	112	22	132	134
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)	64,60 (64,36)	57,09 (66,51)	63,97 (64,79)	63,37 (64,52)
Median (Spanne)	40,30 (0,0, 311,1)	39,53 (1,7, 294,1)	40,30 (0,0, 311,1)	40,23 (0,0, 311,1)
Änderung vs. Baseline ⁴				
Mittelwert (SD)	63,60 (64,36)	56,09 (66,51)	62,97 (64,79)	62,37 (64,52)
Median (Spanne)	39,30 (-1,0, 310,1)	38,53 (0,7, 293,1)	39,30 (-1,0, 310,1)	39,23 (-1,0, 310,1)
95 % KI	51,55, 75,65	26,60, 85,58	51,82, 74,13	51,34, 73,39
BMN 270 Woche 104³				
n	112	22	132	134
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)	36,24 (48,72)	32,38 (38,19)	36,07 (47,25)	35,61 (47,04)
Median (Spanne)	21,40 (0,0, 271,3)	19,53 (0,0, 146,7)	21,55 (0,0, 271,3)	21,40 (0,0, 271,3)
Änderung vs. Baseline ⁴				
Mittelwert (SD)	35,24 (48,72)	31,38 (38,19)	35,07 (47,25)	34,61 (47,04)
Median (Spanne)	20,40 (-1,0, 270,3)	18,53 (-1,0, 145,7)	20,55 (-1,0, 270,3)	20,40 (-1,0, 270,3)
95 % KI	26,12, 44,37	14,44, 48,31	26,94, 43,21	26,57, 42,65
p-Wert	<0.0001	0.0009	<0.0001	<0.0001
BMN 270 Woche 156³				
n	0	19	17	19
hFVIII-Aktivität (IE/dl)				
Mittelwert (SD)		24,57 (29,56)	26,95 (30,41)	24,57 (29,56)
Median (Spanne)		15,00 (0,0, 93,4)	19,10 (0,0, 93,4)	15,00 (0,0, 93,4)
Änderung vs. Baseline ⁴				

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Mittelwert (SD)		23,57 (29,56)	25,95 (30,41)	23,57 (29,56)
Median (Spanne)		14,00 (-1,0, 92,4)	18,10 (-1,0, 92,4)	14,00 (-1,0, 92,4)
95 % KI		9,33, 37,82	10,31, 41,59	9,33, 37,82

dl: Deziliter, hFVIII: Humaner Koagulationsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten (international units), ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention-to-treat, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung

Die Werte für die FVIII-Aktivität wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 72 Stunden (oder 3 Kalendertagen, wenn die Zeit nicht verfügbar ist) seit der letzten Infusion einer exogenen FVIII-Ersatztherapie ermittelt wurden. Darüber hinaus wurden FVIII-Aktivitätswerte nach der Baseline ausgeschlossen, wenn sie nach Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe-Behandlung ermittelt wurden. FVIII-Aktivitätswerte unterhalb der LLOQ (Lower limit of quantification) wurden mit mit 0 IE/dl angesetzt. Der Ausgangswert war die letzte FVIII-Aktivität vor der Infusion von BMN 270.

Wenn während eines Intervalls nach Baseline keine FVIII-Aktivitätsmessungen verfügbar waren, wurde eine Imputation auf der Grundlage des kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte vorgenommen. Wenn der Proband die Studie vorzeitig abbrach, wurde der fehlende Wert nach dem Abbruch mit 0 IE/dl bis zum Daten-Cutoff berechnet; wenn der Proband die Studie fortsetzte, wurde der fehlende Wert mit dem kleineren der Medianwerte im letzten 4- oder 6-Wochen-Fenster vor der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert und dem Medianwert im nächsten 4- oder 6-Fenster nach Beginn der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert angenommen. In den Fällen, in denen der Wert des nächsten Fensters nicht verfügbar war (z. B. war der fehlende Besuch der letzte Besuch zum Datenstichtag), wurde der fehlende Wert durch lineare Extrapolation unter Verwendung der Medianwerte in den letzten beiden 4- oder 6-Wochen-Fenstern davor mit einer gültigen Beobachtung verwendet. Die Zeitfenster davor oder danach sollten nach Woche 4 liegen. Wenn keine derartigen FVIII-Aktivitätsbewertungen verfügbar waren, wurde 1 IE/dl zur Imputation verwendet.

¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.

² Baseline ist definiert als die letzte Messung der hFVIII-Aktivität vor Infusion von BMN 270, die mehr als 72 Stunden bzw. fünf Halbwertszeiten nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie stattfand.

³ Von Woche 1 bis 36 fanden wöchentliche Messungen und von Woche 37 bis 52 zweiwöchentliche Messungen statt, wobei der Median der hFVIII-Aktivität eines vierwöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4, Woche 49-52) jedes Patienten zur statistischen Analyse des vierwöchigen Intervalls verwendet wurde. Im zweiten Studienjahr wurden vierwöchentliche Messungen und ab dem dritten Studienjahr wurden sechswöchentliche Messungen durchgeführt, deren Werte direkt zur statistischen Analyse des jeweiligen Zeitpunktes (± 2 Wochen) verwendet wurden.

⁴ Der Ausgangswert der FVIII-Aktivität von 1 IE/dl wurde in der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet, da die übliche FVIII-Prophylaxe bei Personen mit schwerer Hämophilie A (zur Vermeidung eines erhöhten Blutungsrisikos) vor der Infusion von BMN 270 nicht ausgewaschen wurde.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Tabelle 14.2.1.2.5, Tabelle 14.2.1.2.7

Die Ergebnisse des einstufigen FVIII-Gerinnungstests sind denjenigen des chromogenen Assays gleichgerichtet und zeigen übereinstimmend, dass BMN 270 nach nur einer Infusion die durchschnittlichen hFVIII-Spiegel hoch signifikant in den Normbereich ≥ 40 IE/dl anhebt (Tabelle 4-75). Ein Jahr nach BMN 270-Infusion zeigt sich in der mITT-Population eine mittlere Veränderung von Baseline von 62,97 (SD 64,79; 95 % KI 51,82, 74,13) IE/dl. Nach dem zweiten Studienjahr liegt die statistisch signifikante Veränderung zu Baseline in der mITT-Population bei 35,07 (SD 47,25; 95 % KI 26,94, 43,21, $p < 0,0001$) IE/dl. Die Ergebnisse der mITT-Population wurden ebenfalls durch die anderen Populationen bestätigt.

Die Veränderung der FVIII-Aktivität, erhoben mit dem einstufigen FVIII-Gerinnungstest, ist in Abbildung 6 für die mITT-Population dargestellt.

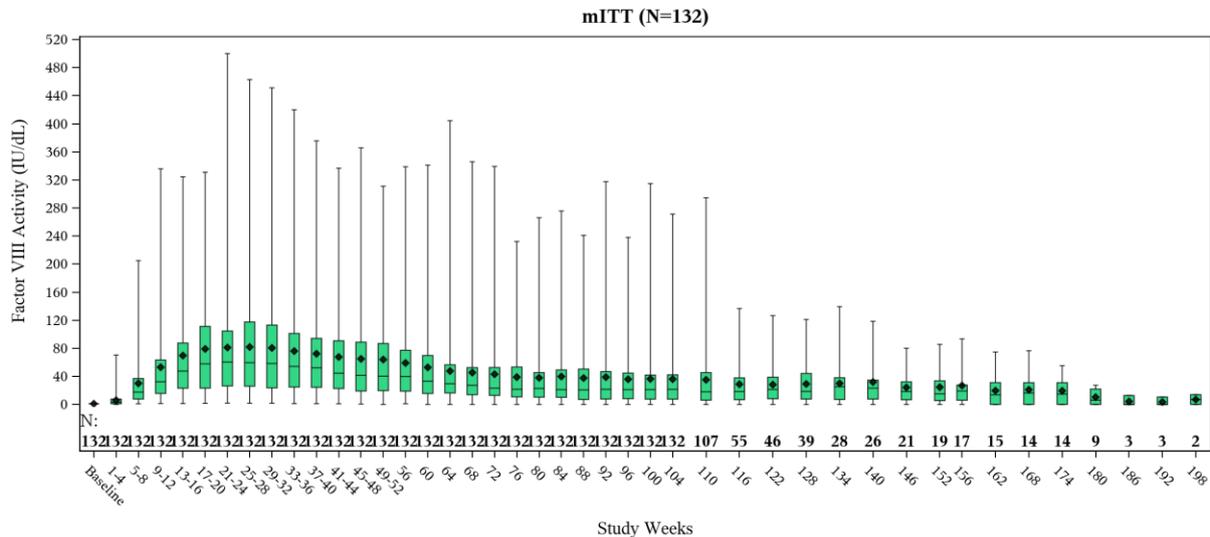


Abbildung 6: Boxplot der FVIII-Aktivität gemessen mittels einstufigem Gerinnungstest nach Infusion von BMN 270 (Studie 270-301, mITT-Population, Datenschnitt 15.11.2021)

dl: Deziliter, IE: International Unit(s), mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Die Werte für die FVIII-Aktivität wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 72 Stunden (oder 3 Kalendertagen, falls die Zeit nicht verfügbar ist) seit der letzten Infusion einer exogenen FVIII-Ersatztherapie ermittelt wurden. Darüber hinaus wurden FVIII-Aktivitätswerte nach Baseline ausgeschlossen, wenn sie nach Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe-Behandlung ermittelt wurden. FVIII-Aktivitätswerte unterhalb der LLOQ (Lower limit of quantification) wurden mit 0 IE/dl angesetzt. Der Ausgangswert war die letzte FVIII-Aktivität vor der Infusion von BMN 270, die mehr als 72 Stunden bzw. fünf Halbwertszeiten nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie stattfanden.

Von Woche 1 bis 36 fanden wöchentliche Messungen und von Woche 37 bis 52 zweiwöchentliche Messungen statt, wobei der Median der hFVIII-Aktivität eines vierwöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4, Woche 49-52) jedes Patienten zur statistischen Analyse des vierwöchigen Intervalls verwendet wurde. Im zweiten Studienjahr wurden vierwöchentliche Messungen und ab dem dritten Studienjahr wurden sechswöchentliche Messungen durchgeführt, deren Werte direkt zur statistischen Analyse des jeweiligen Zeitpunktes (± 2 Wochen) verwendet wurden.

Wenn während eines Intervalls nach Baseline keine FVIII-Aktivitätsmessungen verfügbar waren, wurde der kleinere der benachbarten nicht fehlenden Werte als Imputation verwendet. Wenn der Proband die Studie vorzeitig abbrach, wurde der fehlende Wert nach dem Abbruch mit 0 IE/dl bis zum Daten-Cutoff angenommen; wenn der Proband die Studie fortsetzte, wurde der fehlende Wert mit dem kleineren der Medianwerte im letzten 4- oder 6-Wochen-Fenster vor der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert und dem Medianwert im nächsten 4- oder 6-Fenster nach Beginn der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert angenommen. In den Fällen, in denen der Wert des nächsten Fensters nicht verfügbar war (z. B. wenn der fehlende Besuch der letzte Besuch vor dem Datenstichtag war), wurde der fehlende Wert durch lineare Extrapolation unter Verwendung der Medianwerte in den letzten beiden 4- oder 6-Wochen-Fenstern davor mit einer gültigen Beobachtung berechnet. Über den Fenstern vor oder nach sollte nach Woche 4 liegen. Wenn keine derartigen FVIII-Aktivitätsbewertungen verfügbar waren, wurde 1 IE/dl zur Imputation verwendet.

Die Kästchen zeigen die Interquartilsbereiche, die Linien in den Kästchen geben die Mediane an. Die Enden der Whisker stellen die Minimal- und Maximalwerte dar und die Rauten zeigen die Mittelwerte an.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Abbildung 14.2.1.2.2

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Faktor-VIII-Aktivität (IE/dl) (Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte) unter Verwendung des einstufigen FVIII-Gerinnungstests bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Woche 49-52², FVIII-Aktivität (IE/dl) – Anzahl Patienten n (%)³				
<5 IE/dl	8 (7,1)	2 (9,1)	10 (7,6)	10 (7,5)
BLOQ (<3 IE/dl)	2 (1,8)	0	2 (1,5)	2 (1,5)
≥3 - <5 IE/dl	6 (5,4)	2 (9,1)	8 (6,1)	8 (6,0)
≥5 - <40 IE/dl	47 (42,0)	9 (40,9)	55 (41,7)	56 (41,8)
≥5 - <15 IE/dl	10 (8,9)	3 (13,6)	12 (9,1)	13 (9,7)
≥15 - <40 IE/dl	37 (33,0)	6 (27,3)	43 (32,6)	43 (32,1)
≥40 IE/dl	57 (50,9)	11 (50,0)	67 (50,8)	68 (50,7)
≥40 - ≤150 IE/dl	45 (40,2)	10 (45,5)	54 (40,9)	55 (41,0)
>150 IE/dl	12 (10,7)	1 (4,5)	13 (9,8)	13 (9,7)
Woche 104², FVIII-Aktivität (IE/dl) – Anzahl Patienten n (%)³				
<5 IE/dl	16 (14,3)	4 (18,2)	19 (14,4)	20 (14,9)
BLOQ (<3 IE/dl)	6 (5,4)	2 (9,1)	8 (6,1)	8 (6,0)
≥3 - <5 IE/dl	10 (8,9)	2 (9,1)	11 (8,3)	12 (9,0)
≥5 - <40 IE/dl	65 (58,0)	14 (63,6)	78 (59,1)	79 (59,0)
≥5 - <15 IE/dl	26 (23,2)	6 (27,3)	31 (23,5)	32 (23,9)
≥15 - <40 IE/dl	39 (34,8)	8 (36,4)	47 (35,6)	47 (35,1)
≥40 IE/dl	31 (27,7)	4 (18,2)	35 (26,5)	35 (26,1)
≥40 - ≤150 IE/dl	26 (23,2)	4 (18,2)	30 (22,7)	30 (22,4)
>150 IE/dl	5 (4,5)	0	5 (3,8)	5 (3,7)
<p>BLOQ: unter der Bestimmungsgrenze (below limit of quantification), dl: Deziliter, hFVIII: Humaner Koagulationsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten (international units), ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention-to-treat, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung</p> <p>Die Werte für die FVIII-Aktivität wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 72 Stunden (oder 3 Kalendertagen, wenn die Zeit nicht verfügbar ist) seit der letzten Infusion einer exogenen FVIII-Ersatztherapie ermittelt wurden. Darüber hinaus wurden FVIII-Aktivitätswerte nach der Baseline ausgeschlossen, wenn sie nach Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe-Behandlung ermittelt wurden. FVIII-Aktivitätswerte unterhalb der LLOQ (Lower limit of quantification) wurden mit mit 0 IE/dl angesetzt. Der Ausgangswert war die letzte FVIII-Aktivität vor der Infusion von BMN 270.</p> <p>Wenn während eines Intervalls nach Baseline keine FVIII-Aktivitätsmessungen verfügbar waren, wurde eine Imputation auf der Grundlage des kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte vorgenommen. Wenn der Proband die Studie vorzeitig abbrach, wurde der fehlende Wert nach dem Abbruch mit 0 IE/dl bis zum Daten-Cutoff berechnet; wenn der Proband die Studie fortsetzte, wurde der fehlende Wert mit dem kleineren der Medianwerte im letzten 4- oder 6-Wochen-Fenster vor der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert und dem Medianwert im nächsten 4- oder 6-Fenster nach Beginn der Studie mit einem gültigen Beobachtungswert angenommen. In den Fällen, in denen der Wert des nächsten Fensters nicht verfügbar war (z. B. war der fehlende</p>				

Besuch der letzte Besuch zum Datenstichtag), wurde der fehlende Wert durch lineare Extrapolation unter Verwendung der Medianwerte in den letzten beiden 4- oder 6-Wochen-Fenstern davor mit einer gültigen Beobachtung verwendet. Die Zeitfenster davor oder danach sollten nach Woche 4 liegen. Wenn keine derartigen FVIII-Aktivitätsbewertungen verfügbar waren, wurde 1 IE/dl zur Imputation verwendet.

¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.

² Von Woche 1 bis 36 fanden wöchentliche Messungen und von Woche 37 bis 52 zweiwöchentliche Messungen statt, wobei der Median der hFVIII-Aktivität eines vierwöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4, Woche 49-52) jedes Patienten zur statistischen Analyse des vierwöchigen Intervalls verwendet wurde. Im zweiten Studienjahr wurden vierwöchentliche Messungen und ab dem dritten Studienjahr wurden sechswöchentliche Messungen durchgeführt, deren Werte direkt zur statistischen Analyse des jeweiligen Zeitpunktes (± 2 Wochen) verwendet wurden.

³ Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (N) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.1.2.5, 14.2.1.2.13

Mittels einstufigem FVIII-Gerinnungstest zeigt sich, dass nach dem ersten Studienjahr der Studie 270-301 bei 92,4 % der Probanden der mITT-Population eine FVIII-Aktivität von >5 IE/dl vorliegt und somit diese Probanden mit einer ursprünglichen schweren Hämophilie A nur noch eine milde Hämophilie aufweisen (Tabelle 4-76). In Woche 52 zeigt sich sogar ein Faktorlevel von >40 bei 50,8 % der Probanden der mITT-Population.

Nach dem zweiten Studienjahr haben weiterhin 85,9 % der mITT-Population eine milde Hämophilie durch die Therapie mit BMN 270 (Tabelle 4-76). BMN 270

Studie 270-201: Dosiseskaltungsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)

Chromogener FVIII-Assay

Tabelle 4-77, Tabelle 4-78 und Abbildung 7 zeigen die Ergebnisse der Messung der hFVIII-Aktivität mittels chromogenem Assay.

Tabelle 4-77: Änderung der hFVIII-Aktivität (IE/dl) gemessen mittels chromogenen Assay nach einmaliger Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline¹	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	15,43 (20,75)
Median (Spanne)	6,60 (0,0, 51,1)
BMN 270 Woche 1-4²	
n	7

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	2,15 (2,31)
Median (Spanne)	1,85 (0,0, 5,7)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	-13,28 (20,22)
Median (Spanne)	-3,20 (-45,4, 4,1)
95 % KI	-31,98, 5,42
BMN 270 Woche 13-16²	
n	7
Mediane hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	48,21 (26,46)
Median (Spanne)	50,40 (7,7, 87,5)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	32,78 (36,56)
Median (Spanne)	32,90 (-30,3, 87,5)
95 % KI	-1,03, 66,59
BMN 270 Woche 49-52²	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	63,59 (36,48)
Median (Spanne)	60,25 (12,5, 126,6)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	48,16 (47,50)
Median (Spanne)	47,60 (-25,6, 114,3)
95 % KI	4,22, 92,09
<p>dl: Deziliter, hFVIII: Humaner Koagulationsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome</p> <p>Bei der Analyse der Änderung der FVIII-Aktivität werden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen der Baseline-Wert und die entsprechende Verlaufskontrolle vorliegen. Werte bleiben unberücksichtigt, wenn die Blutproben innerhalb von 72 Stunden nach der letzten FVIII-Ersatztherapie entnommen wurden.</p> <p>Die Art des statistischen Tests wird im Zwischenbericht nicht angegeben. Gemäß SAP sind keine statistischen Auswertungen des Endpunkts vorgesehen und dementsprechend auch keine Imputationsstrategien.</p> <p>Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.</p> <p>¹ Baseline ist definiert als die letzte Messung der hFVIII-Aktivität vor Infusion von BMN 270, die mehr als 72 Stunden nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie stattfand.</p> <p>² Von Woche 1 bis 36 fanden wöchentliche Messungen und von Woche 37 bis 52 zweiwöchentliche Messungen statt, wobei der Median der hFVIII-Aktivität eines vierwöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4, Woche 49-52) jedes Patienten zur statistischen Analyse des vierwöchigen Intervalls verwendet wurde. Im zweiten Studienjahr wurden vierwöchentliche Messungen, ab dem dritten Studienjahr wurden sechswöchentliche Messungen und ab dem 6. Studienjahr wurden halbjährliche Messungen durchgeführt, deren Werte direkt zur statistischen Analyse</p>	

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
des jeweiligen Zeitpunktes (± 2 Wochen, ± 3 Wochen ab Woche 110) verwendet wurden.	
Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.1.2.1	

Tabelle 4-78: Änderung der hFVIII-Aktivität gemessen mittels chromogenen Assay jeweils zum Jahresende nach einmaliger Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline¹	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	15,43 (20,75)
Median (Spanne)	6,60 (0,0, 51,1)
BMN 270 Jahr 1	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	64,3 (36,0)
Median (Spanne)	60,3 (12,5, 126,6)
95 % KI	31,1, 97,6
BMN 270 Jahr 2	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	36,4 (26,3)
Median (Spanne)	26,2 (3,9, 86,0)
95 % KI	12,1, 60,7
BMN 270 Jahr 3	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	32,7 (32,8)
Median (Spanne)	19,9 (4,1, 100,1)
95 % KI	2,4, 63,0
BMN 270 Jahr 4	
n	6
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	24,2 (24,7)
Median (Spanne)	16,4 (2,7, 71,2)
95 % KI	0,0, 50,1
BMN 270 Jahr 5	

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	12,1 (11,7)
Median (Spanne)	8,2 (1,8, 35,0)
95 % KI	1,2, 22,9
BMN 270 Jahr 6	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	9,8 (9,0)
Median (Spanne)	5,6 (1,9, 28,0)
95 % KI	1,5, 18,1
<p>dl: Deziliter, hFVIII: Humaner Koagulationsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung,, vg: Vektorgenome</p> <p>Bei der Analyse der Änderung der FVIII-Aktivität werden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen der Baseline-Wert und die entsprechende Verlaufskontrolle vorliegen. Werte bleiben unberücksichtigt, wenn die Blutproben innerhalb von 72 Stunden nach der letzten FVIII-Ersatztherapie entnommen wurden.</p> <p>Die Art des statistischen Tests wird im Zwischenbericht nicht angegeben. Gemäß SAP sind keine statistischen Auswertungen des Endpunkts vorgesehen und dementsprechend auch keine Imputationsstrategien.</p> <p>Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.</p> <p>¹ Baseline ist definiert als die letzte Messung der hFVIII-Aktivität vor Infusion von BMN 270, die mehr als 72 Stunden nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie stattfand.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]; Tabelle 14.2.1.2.7</p>	

Die FVIII-Aktivität der Patienten betrug zu Beginn der Studie unter FVIII-Prophylaxe im Mittel etwa 15 IE/dl (Tabelle 4-77). Die Patienten setzten die FVIII-Ersatztherapie am Tag der BMN 270-Infusion ab. Innerhalb von vier Wochen nach der BMN 270-Infusion wurden Durchschnittswerte oberhalb von 1 IE/dl erreicht, welche einer mittelschweren Hämophilie A entsprechen. Berechnet über Woche 13-16 nach der BMN 270-Infusion, änderte sich die FVIII-Aktivität nach Behandlung mit 6E13 vg/kg KG BMN 270 deutlich, um durchschnittlich +32,78 (36,56) IE/dl (Tabelle 4-77). Die mittlere FVIII-Aktivität lag bei den Patienten der 6E13-Kohorte bereits nach 13-16 Wochen nahezu im Normbereich (≥ 40 IE/dl). Nach einem Jahr (Woche 49-52) wurden noch höhere FVIII-Aktivitäten erreicht. Somit induziert eine einmalige Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 nachhaltig die endogene FVIII-Synthese auf einem hohen Aktivitätsniveau.

Auch nach drei Jahren (Tabelle 4-78) lag die FVIII-Aktivität im Mittel noch über 17 IE/dl höher als zu Baseline. Nach vier Jahren lag die FVIII-Aktivität im Mittel noch über dem FVIII-Level erreicht unter Behandlung mit FVIII-Prophylaxe, während es nach 5 Jahren unterhalb dessen lag. Nach 6 Jahren lag die FVIII-Aktivität immer noch bei circa 10 IE/dl, was einer milden Form der Hämophilie A entspricht.

Bei zwei Patienten der 6E13-Kohorte sind die FVIII-Werte vorübergehend über den Normbereich von 170 IE/dl des chromogenen Assays hinaus angestiegen. Bei beiden Patienten normalisierten sich der Wert ohne, dass spezifische Maßnahmen erforderlich gewesen wären, und es traten keine unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit den transient erhöhten FVIII-Aktivitäten auf (Studie 270-201 CSR Datenschnitt 08.04.2020, Kapitel 11.4.1.1.1) [65].

Wie Tabelle 4-78 zeigt, stimuliert BMN 270 nach Einmalinfusion von 6E13 vg/kg KG dauerhaft die FVIII-Synthese über mindestens sechs Jahre (ausgehend von FVIII-Leveln ≤ 1) (Abbildung 7). Nach nur einmaliger Infusion von BMN 270 stieg die FVIII-Expression zunächst bis etwa zur 20-ten Woche an, gefolgt von einem leichten Abfall nach der 52-ten Woche und anschließender Stabilisierung auf einem weitgehend gleichbleibenden Aktivitätsniveau (Abbildung 7). Zwischen dem zweiten Studienjahr und dem vierten Studienjahr erreichten die FVIII-Werte der Patienten der 6E13-Kohorte Bereiche, die die Subhämophilie kennzeichnen, während langfristig die Werte auch nach 6 Jahren immer noch im milden Hämophilie-Bereich einzuordnen sind (Tabelle 4-78).

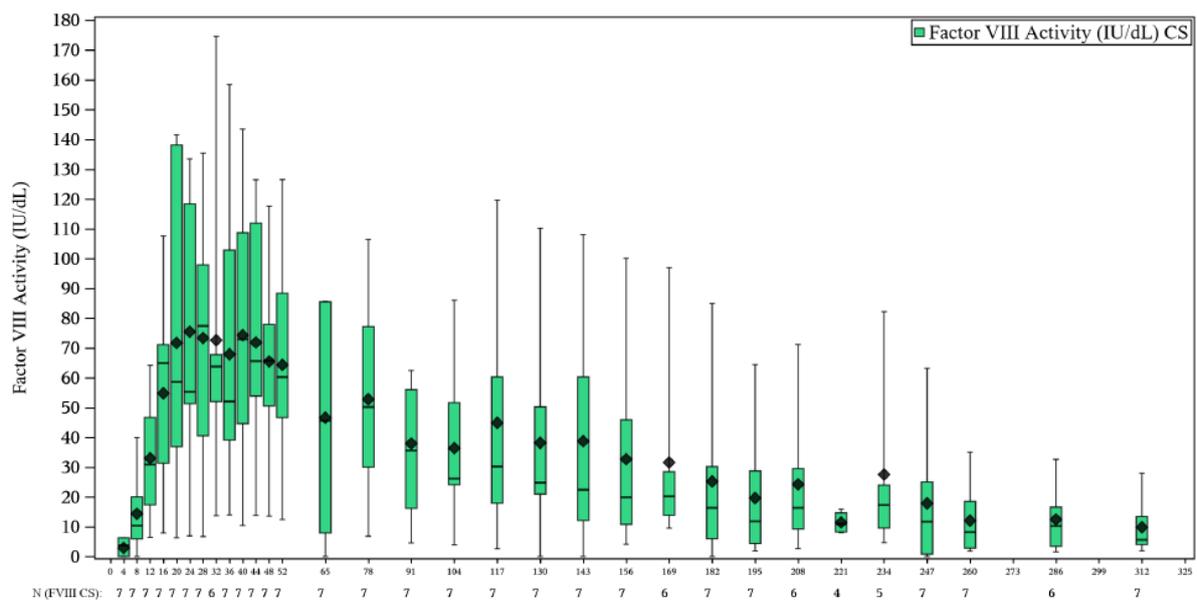


Abbildung 7: Boxplot der FVIII-Aktivität gemessen mittels chromogenem Assay nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

dl: Deziliter, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten (international units), kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, N: Anzahl, vg: Vektorgenome

Baseline entspricht dem letzten Messwert unter FVIII-Prophylaxe vor der BMN 270-Infusion. Die Kästen zeigen die Interquartilbereiche und die Linien bilden den Median ab. Die Enden der Balken entsprechen dem niedrigsten bzw. höchsten Wert und die Rauten dem Mittelwert.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]; Abbildung 14.2.1.9a

Einstufiger FVIII-Gerinnungstest

Tabelle 4-79,

Tabelle 4-80 und Abbildung 8 zeigen die Ergebnisse der Messung der hFVIII-Aktivität mittels einstufigem Gerinnungstest.

Tabelle 4-79: Änderung der hFVIII-Aktivität gemessen mittels einstufigem Gerinnungstest in vierwöchigen Intervallen nach einmaliger Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline¹	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	13,86 (21,10)
Median (Spanne)	5,10 (0,0, 55,5)
BMN 270 Woche 1-4²	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	4,36 (2,52)
Median (Spanne)	5,10 (0,6, 7,8)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	-9,50 (20,73)
Median (Spanne)	0,00 (-47,8, 6,3)
95 % KI	-28,67, 9,67
BMN 270 Woche 13-16²	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	78,94 (42,05)
Median (Spanne)	85,40 (14,0, 139,3)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	65,09 (48,62)
Median (Spanne)	54,80 (-15,3, 139,3)
95 % KI	20,12, 110,05
BMN 270 Woche 49-52²	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	103,02 (62,86)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Median (Spanne)	88,60 (20,2, 217,5)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	89,16 (72,56)
Median (Spanne)	77,15 (-9,1, 210,4)
95 % KI	22,06, 156,27
<p>dl: Deziliter,, hFVIII: Humaner Koagulationsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome</p> <p>Bei der Analyse der Änderung der FVIII-Aktivität werden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen der Baseline-Wert und die entsprechende Verlaufskontrolle vorliegen. Werte bleiben unberücksichtigt, wenn die Blutproben innerhalb von 72 Stunden nach der letzten FVIII-Ersatztherapie entnommen wurden.</p> <p>Die Art des statistischen Tests wird im Zwischenbericht nicht angegeben. Gemäß SAP sind keine statistischen Auswertungen des Endpunkts vorgesehen und dementsprechend auch keine Imputationsstrategien.</p> <p>Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.</p> <p>¹ Baseline ist definiert als die letzte Messung der hFVIII-Aktivität vor Infusion von BMN 270, die mehr als 72 Stunden nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie stattfand.</p> <p>² Von Woche 1 bis 36 fanden wöchentliche Messungen und von Woche 37 bis 52 zweiwöchentliche Messungen statt, wobei der Median der hFVIII-Aktivität eines vierwöchigen Zeitfensters (z. B. Woche 1-4, Woche 49-52) jedes Patienten zur statistischen Analyse des vierwöchigen Intervalls verwendet wurde. Im zweiten Studienjahr wurden vierwöchentliche Messungen, ab dem dritten Studienjahr wurden sechswöchentliche Messungen und ab dem 6. Studienjahr wurden halbjährliche Messungen durchgeführt, deren Werte direkt zur statistischen Analyse des jeweiligen Zeitpunktes (± 2 Wochen, ± 3 Wochen ab Woche 110) verwendet wurden.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.1.2.3</p>	

Tabelle 4-80: Änderung der hFVIII-Aktivität gemessen mittels einstufigem Gerinnungstest jeweils zum Jahresende nach einmaliger Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline¹	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	13,86 (21,10)
Median (Spanne)	5,10 (0,0, 55,5)
BMN 270 Jahr 1	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	103,8 (62,4)
Median (Spanne)	88,6 (20,2, 217,5)
95 % KI	46,1, 161,5
BMN 270 Jahr 2	

n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	59,0 (44,7)
Median (Spanne)	45,7 (6,0, 144,9)
95 % KI	17,6, 100,4
BMN 270 Jahr 3	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	52,3 (54,2)
Median (Spanne)	29,8 (5,2, 166,9)
95 % KI	2,2, 102,5
BMN 270 Jahr 4	
n	6
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	35,4 (34,2)
Median (Spanne)	23,4 (5,8, 100,2)
95 % KI	0,0, 71,3
BMN 270 Jahr 5	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	18,7 (17,5)
Median (Spanne)	15,7
95 % KI	2,5, 34,9
BMN 270 Jahr 6	
n	7
hFVIII-Aktivität (IE/dl)	
Mittelwert (SD)	17,0 (12,5)
Median (Spanne)	12,8 (2,7, 38,2)
95 % KI	5,4, 28,5
<p>dl: Deziliter, hFVIII: Humaner Koagulationsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten, kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung, vg: Vektorgenome</p> <p>Bei der Analyse der Änderung der FVIII-Aktivität werden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen der Baseline-Wert und die entsprechende Verlaufskontrolle vorliegen. Werte bleiben unberücksichtigt, wenn die Blutproben innerhalb von 72 Stunden nach der letzten FVIII-Ersatztherapie entnommen wurden.</p> <p>Die Art des statistischen Tests wird im Zwischenbericht nicht angegeben. Gemäß SAP sind keine statistischen Auswertungen des Endpunkts vorgesehen und dementsprechend auch keine Imputationsstrategien.</p> <p>Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.</p> <p>¹ Baseline ist definiert als die letzte Messung der hFVIII-Aktivität vor Infusion von BMN 270, die mehr als 72 Stunden nach der vorherigen FVIII-Ersatztherapie stattfand. Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.1.2.22, Tabelle 14.2.1.2.8</p>	

Zwischen Woche eins und vier (Tabelle 4-79) nach der Infusion von BMN 270 und dem Absetzen der FVIII-Ersatztherapien lag die endogene FVIII-Produktion deutlich über 1 IE/dl, dem allgemein anerkannten Grenzwert bei Patienten mit schwerer Hämophilie A [28]. Bei den Patienten der 6E13-Kohorte nahm die FVIII-Aktivität ausgehend von 13,86 (21,10) IE/dl um 65,09 (48,62) IE/dl zwischen Woche 13 und 16, und um 89,16 (72,56) IE/dl zwischen Woche 49 und 52 zu. Die FVIII-Aktivität 13-16 Wochen nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 ist mehr als 5,5-fach höher als der Ausgangswert unter FVIII-Ersatztherapie. Auch der Gerinnungstest zeigt, dass die endogene FVIII-Synthese nach einmaliger Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 nachhaltig über mindestens sechs Jahre, verglichen mit einem theoretischen Wert von 1 IE/dl FVIII bei unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A, stimuliert wird (

Tabelle 4-80, Abbildung 8).

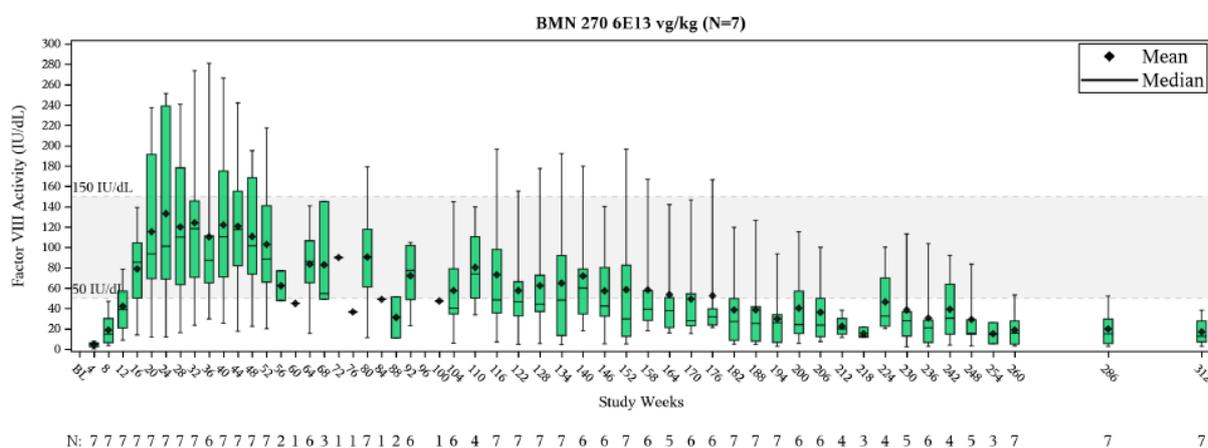


Abbildung 8: Boxplot der FVIII-Aktivität (angegeben als Median in Zeitfenstern von vier bis sechs Wochen) gemessen mittels einstufigem Gerinnungstests nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

dl: Deziliter, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten (international units), kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, vg: Vektorgenome

Baseline entspricht dem letzten Messwert unter FVIII-Prophylaxe vor der BMN 270-Infusion. Die Kästen zeigen die Interquartilbereiche und die Linien bilden den Median ab. Die Enden der Balken entsprechen dem niedrigsten bzw. höchsten Wert und die Rauten dem Mittelwert.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Abbildung 14.2.1.3.2

Die Analyse mittels Gerinnungstest (Abbildung 8) deckt sich mit den Ergebnissen des chromogenen FVIII-Assays (Abbildung 7), mit Aktivitätsmaxima zwischen Woche 20 und 52. Im weiteren Studienverlauf stabilisiert sich die mittlere FVIII-Expression bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A, bleibt langfristig über drei Jahre im unteren Normbereich und bleibt mindestens sechs Jahre nach einmaliger Infusion von BMN 270 im Bereich FVIII-Aktivitätslevel ≥ 10 , welches einer milden Form der Hämophilie entspricht.

Responder Analysen

Chromogener Assay

Tabelle 4-81 zeigt die Anzahl der Patienten, die laut chromogenem Assay auf eine einmalige Infusion von BMN 270 angesprochen haben. Ein Ansprechen der Patienten ist dadurch definiert, dass die mediane hFVIII-Aktivität größer oder gleich einem definierten Schwellenwert von 5, 15 oder 40 IE/dl ist.

Tabelle 4-81: Anteil derjenigen Patienten, die auf eine einmalige Infusion von BMN 270 angesprochen haben (hFVIII ≥ 5 , ≥ 15 oder ≥ 40 IE/dl gemessen mittels chromogenem Assay) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Beobachtungszeitraum	Anzahl Patienten N	Anzahl Responder n (%)		
		≥ 5 IE/dl	≥ 15 IE/dl	≥ 40 IE/dl
Woche 13-16	7	7 (100,0)	6 (85,7)	4 (57,1)
Woche 23-26	7	7 (100,0)	6 (85,7)	6 (85,7)
Woche 52	7	7 (100,0)	6 (85,7)	6 (85,7)
Woche 104	7	6 (85,7)	6 (85,7)	2 (28,6)
Woche 156	7	6 (85,7)	5 (71,4)	2 (28,6)
Woche 208	6	5 (83,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Woche 260	7	5 (71,4)	2 (28,6)	0
Woche 312	7	5 (71,4)	1 (14,3)	0

kA: Keine Angabe, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, n: Patienten mit Ereignis, N: Gesamtzahl (bei Respondern Gesamtzahl mit Messwert), p: Wahrscheinlichkeit (probability), vg: Vektorgenome

Werte bleiben unberücksichtigt, wenn die Blutproben innerhalb von 72 Stunden nach der letzten FVIII-Ersatztherapie entnommen wurden.

Die Art des statistischen Tests wird im Zwischenbericht nicht angegeben. Gemäß SAP sind keine statistischen Auswertungen des Endpunkts vorgesehen und dementsprechend auch keine Imputationsstrategien.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.1.1.1, TLG Tabelle 14.2.1.2.5, Tabelle 14.2.1.3.1

Bis Woche 52 nach der einmaligen Gabe von BMN 270 exprimieren alle (100 %) Patienten der 6E13-Kohorte FVIII stabil über einem Aktivitätsniveau von 5 IE/dl (Tabelle 4-81). In Woche 104 und in Woche 156 exprimieren 6 von 7 Patienten (83,3 %) FVIII über einem Niveau von 5 IE/dl. In Woche 208 liegen Messwerte von 6 Patienten vor, von denen 5 (83,3 %) ein Aktivitätsniveau ≥ 5 IE/dl aufweisen. In Woche 260 und Woche 312 liegen Messwerte für alle 7 Patienten vor, von denen 5 (71,4 %) ein Aktivitätsniveau ≥ 5 IE/dl erreichen. Dies entspricht mindestens einer milden Form der Hämophilie A.

In Woche 104 und Woche 156 exprimieren 6 (85,7 %) Patienten der 6E13-Kohorte FVIII stabil über einem Aktivitätsniveau von 15 IE/dl (Tabelle 4-81). In Woche 208 ist dies für 5 (83,3 %) Patienten der Fall und in Woche 260 und 312 für 5/7 Patienten (71,4 %).

In Woche 13-26 liegt das FVIII-Aktivitätsniveau bei 4 (57,1 %) Patienten ≥ 40 IE/dl (Tabelle 4-81). In Woche 23-26 und Woche 52 ist dies für 6 (85,7 %) Patienten, in Woche 104 und 156 für jeweils zwei (28,6 %) Patienten der Fall. Auch nach 4 Jahren (in Woche 208) erreicht noch ein (16,7 %) Patient den hohen Schwellenwert der FVIII-Aktivität von ≥ 40 IE/dl. .

Einstufiger Gerinnungstest

Tabelle 4-82 zeigt die Anzahl der Patienten, die laut einstufigem Gerinnungstest auf eine einmalige Infusion von BMN 270 angesprochen haben. Ein Ansprechen der Patienten ist dadurch definiert, dass die mediane hFVIII-Aktivität größer oder gleich einem definierten Schwellenwert von 5, 15 oder 40 IE/dl ist.

Tabelle 4-82: Anteil derjenigen Patienten, die auf eine einmalige Infusion von BMN 270 angesprochen haben (hFVIII ≥ 5 , ≥ 15 bzw. ≥ 40 IE/dl im Median über Woche 23-26 gemessen mittels einstufigen Gerinnungstest) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Kriterium	Anzahl Patienten, n	Responder, n (%)
≥ 5 IE/dl	7	7 (100)
≥ 15 IE/dl	7	6 (85,7)
≥ 40 IE/dl	7	6 (85,7)

kA: Keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, n: Patienten mit Ereignis, N: Gesamtzahl (bei Respondern Gesamtzahl mit Messwert), p: Wahrscheinlichkeit (probability)
 Werte bleiben unberücksichtigt, wenn die Blutproben innerhalb von 72 Stunden nach der letzten FVIII-Ersatztherapie entnommen wurden.
 Die Art des statistischen Tests wird im Zwischenbericht nicht angegeben. Gemäß SAP sind keine statistischen Auswertungen des Endpunkts vorgesehen und dementsprechend auch keine Imputationsstrategien.
 Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.1.2.6

Auf Basis der Ergebnisse des einstufigen Gerinnungstests betrug die Ansprechrate berechnet über Woche 23-26 nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 100 % unter Verwendung eines Schwellenwertes der FVIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl und jeweils 85,7 % bei Verwendung der Schwellenwertes ≥ 15 IE/dl und ≥ 40 IE/dl (Tabelle 4-82). Für andere Messzeitpunkte liegen derzeit keine Auswertungen vor.

Die Studie 270-301 bestätigt die Ergebnisse der Studie 270-201 und zeigt, dass die Patienten nach nur einer Infusion von BMN 270 endogenes FVIII exprimieren. Der Effekt zugunsten von BMN 270 ist bei beiden Studien gleichgerichtet, was die Robustheit der Ergebnisse stützt. Der Effekt ist in der Studie 270-201 bei den Patienten der 6E13-Kohorte etwas deutlicher ausgeprägt als bei den Teilnehmern der Studie 270-301, die entgegen der 6E13-Kohorte nicht prophylaktisch mit Corticosteroiden behandelt worden sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Bestimmung der FVIII-Aktivität über den chromogenen Assay ist nach dem europäischen Arzneibuch vorgeschrieben [33] und entspricht somit dem deutschen Versorgungskontext. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auch auf Kapitel 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung Änderung der hFVIII-Aktivität

In der Studie 270-301 lag die mittlere Veränderung der FVIII-Aktivität im Vergleich zu Baseline gemessen anhand des chromogenen Assays in Woche 104 bei 21,74 (SD 32,79, $p < 0,0001$) IE/dl und 78,8 % der Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt eine FVIII-Aktivität ≥ 5 IE/dl auf. Dabei entspricht eine Anhebung der endogenen FVIII-Aktivität auf ≥ 5 IE/dl der Verbesserung der Erkrankung von einer schweren oder moderaten hin zu einer milden Hämophilie [6, 16]. Der Langzeiteffekt der BMN 270 wird durch die Studie 270-201 mit einer mittleren FVIII-Aktivität von 9,8 (SD 9,0) IE/dl nach 6 Jahren bestätigt. Zudem bestätigen die Ergebnisse des einstufigen Gerinnungstest die Auswertungen des chromogenen Assays. Insgesamt führt somit die Behandlung mit BMN 270 zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der FVIII-Aktivität bei Patienten mit schwerer Hämophilie A über mindestens zwei Jahre.

Da die FVIII-Aktivität mit der Blutungsneigung korreliert (siehe Abschnitt 4.5.4) können aus dem Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von BMN 270 abgeleitet werden. Dieser Zusammenhang ist weithin akzeptiert und spiegelt sich in der weltweit gültigen Klassifizierung der Schwere der Hämophilie A nach der FVIII-Aktivität wider u. a. auch in der deutschen „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ [5, 6]. Bei Patienten unter FVIII-Prophylaxe sinkt der FVIII-Wert zum Ende des Dosisintervalls hin häufig unter den kritischen Wert von 1 IE/dl, der schwere Hämophilie A kennzeichnet. Demgegenüber bleiben die durchschnittlichen FVIII-Spiegel auch drei Jahre nach der einmaligen Infusion von BMN 270 im mittleren bis oberen Bereich der milden Hämophilie (15 % bis 50 %). Bei diesen Patienten treten Blutungen oft nur bei schweren Verletzungen oder Operationen auf [5, 6]. Da es sich bei der Hämophilie A um eine bislang nicht heilbare, genetische Erkrankung handelt, ist der Anstieg der FVIII-Aktivität nach der BMN 270-Infusion nicht durch Störgrößen erklärbar. Somit ist BMN 270 die erste krankheitsmodifizierende Therapie der Hämophilie A. Nach den Ergebnissen der Studie 270-301 handelt es sich um einen nachhaltigen, über mindestens zwei Jahre andauernden Effekt, basierend auf den Daten der Studie 270-201 zeigt sich über mindestens 6 Jahre hinweg der positive Einfluss von BMN 270. Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der FVIII-Aktivität ein Zusatznutzen zugunsten von BMN 270.

4.3.2.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Haemo-QoL-A-Fragebogen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualitätsfragebogen Haemo-QoL-A-Fragebogen“

Studie	Operationalisierung
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	<p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Haemo-QoL-A ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der in der Studie als tertiärer Endpunkt erhoben wird. Die Patienten bearbeiten den Fragebogen selbst. Der Fragebogen Haemo-QoL-A ist bei Erwachsenen mit Hämophilie validiert [51] und das IQWiG stuft den Fragebogen als valides Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten ein [23].</p> <p>Der Haemo-QoL-A umfasst 41 Fragen, die 6 Domänen zugeordnet sind: körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, Sorgen, Konsequenzen von Blutungen, emotionale Auswirkungen und Sorgen hinsichtlich der Behandlung. Aus den Domänen wird ein Gesamtscore gebildet. Die jeweiligen Fragen werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala (nie, selten, manchmal, oft, immer) beantwortet. Weiterhin wird abgefragt, inwieweit Schmerzen die Alltagsaktivitäten der Patienten beeinflussen.</p> <p>Die Rohdaten werden jeweils auf einer Skala von 0-100 transformiert, wobei 100 der bestmöglichen und 0 der schlechtesten gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht.</p> <p>Die Patienten füllen die Fragebögen zu Baseline vor der Infusion von BMN 270 sowie in Woche 4, 12, 26 und 52 und nachfolgend halbjährlich beginnend mit Woche 78 aus. Baseline ist definiert als die letzte Messung vor BMN 270 Infusion.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Die Ergebnisse werden deskriptiv ausgewertet. Zur statistischen Analyse wird ein zweiseitiger t-Test eingesetzt. Es wurden keine Imputationen vorgenommen.</p> <p>Es wird der Gesamtscore sowie die Ergebnisse der einzelnen Skalen berichtet.</p>
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	<p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht der Studie 270-301. Der Endpunkt „Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten“ wird in der Studie 270-201 nicht untersucht.</p> <p>Die Patienten füllen die Fragebögen zu Baseline, wöchentlich zwischen der ersten Woche und der vierten Woche, in Woche 16, 28, Woche 52 sowie halbjährlich ab dem zweiten Studienjahr aus.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Zur statistischen Analyse ist im SAP ein gemischtes Model mit Messwiederholung vorgesehen, bei der Zwischenanalyse wird allerdings ein zweiseitiger gepaarter t-Test eingesetzt. Eine Imputation fehlender Werte ist nicht vorgesehen.</p> <p>Es wird der Gesamtscore sowie die Ergebnisse der einzelnen Skalen berichtet. Dargestellt werden alle im Zwischenbericht angegebenen Auswertungen.</p>
<p>Haemo-QoL-A: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie (Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults), IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, KI: Konfidenzintervall, p: Wahrscheinlichkeit (probability),</p>	

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

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Lebensqualitätsfragebogen Haemo-QoL-A-Fragebogen“ - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	ja	ja	nein	Entfällt ¹
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	Entfällt ¹	nein	nein	ja	nein	Entfällt ¹
¹ Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Von der Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Studie wird für den Endpunkt „Lebensqualitätsfragebogen Haemo-QoL-A-Fragebogen“ nicht abgewichen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Der Endpunkt wird von den Patienten selbst berichtet und unverblindet erhoben. Insbesondere bei subjektiven Endpunkten kann das offene Design der Studie die Ergebnisse verzerren. Fehlende Werte werden bei den Analysen nicht ersetzt.

Positiv anzumerken ist, dass die Rücklaufquote der Haemo-QoL-A-Fragebögen bei den Patienten hoch ist.

Studie 270-201: Dosiseskaltationsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)

Die obige Einschätzung gilt auch für die Studie 270-201.

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies zulassen.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Der Endpunkt wird nur unter der Voraussetzung ausgewertet, dass der Patient die Fragen zu Baseline sowie zum jeweiligen Zeitpunkt vollständig beantwortet hat. Auf die Darstellungen von Messwerten nach Woche 26 wird verzichtet, da lediglich Daten für einzelne Patienten vorliegen.

Haemo-QoL-A-Gesamtscore

Tabelle 4-85 und Abbildung 9 zeigen die Ergebnisse des Haem-QoL-A Gesamtscores.

Tabelle 4-85: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Gesamtscore (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	75,71 (17,32)	76,12 (12,57)	75,71 (16,66)	75,77 (16,61)
Median (Spanne)	80,05 (14,2, 97,8)	80,83 (46,1, 93,3)	80,05 (14,2, 97,8)	80,48 (14,2, 97,8)
MMRM				
n	110	21	130	131
LSM (95 % KI)	75,89 (72,79, 78,99)	76,43 (71,50, 81,36)	75,86 (73,13, 78,60)	75,98 (73,28, 78,69)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	79,06 (16,18)	79,32 (12,81)	78,96 (15,72)	79,10 (15,64)
Median (Spanne)	84,93 (9,7, 99,4)	84,98 (48,9, 94,1)	84,96 (9,7, 99,4)	84,96 (9,7, 99,4)
Veränderung zu Baseline²				
n	107	20	126	127
Mittelwert (SD)	3,06 (8,04)	2,94 (10,72)	3,00 (8,49)	3,04 (8,47)
Median (Spanne)	2,35 (-28,6, 42,3)	3,39 (-24,9, 23,5)	2,60 (-28,6, 42,3)	2,72 (-28,6, 42,3)
95 % KI	1,52, 4,60	-2,08, 7,95	1,50, 4,50	1,55, 4,52
p-Wert ³	0,0001	0,2355	0,0001	<0,0001
MMRM⁴				
n	109	21	128	130
LSM (95 % KI)	78,87 (75,77, 81,98)	79,49 (74,55, 84,42)	78,84 (76,09, 81,58)	78,98 (76,27, 81,68)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	2,98 (1,21, 4,76)	3,06 (-0,82, 6,94)	2,97 (1,35, 4,59)	2,99 (1,39, 4,60)
p-Wert	0,0010	0,1214	0,0003	0,0003

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	109	21	129	130
Mittelwert (SD)	81,97 (16,12)	83,00 (10,82)	82,07 (15,40)	82,14 (15,36)
Median (Spanne)	86,79 (16,0, 100,0)	85,13 (61,3, 99,3)	86,54 (16,0, 100,0)	86,67 (16,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	107	20	127	127
Mittelwert (SD)	6,24 (12,13)	6,84 (11,52)	6,34 (11,99)	6,34 (11,99)
Median (Spanne)	5,33 (-50,1, 53,8)	8,91 (-17,1, 30,6)	5,56 (-50,1, 53,8)	5,56 (-50,1, 53,8)
95 % KI	3,92, 8,57	1,45, 12,23	4,23, 8,44	4,23, 8,44
p-Wert ³	<0,0001	0,0156	<0,0001	<0,0001
MMRM ⁴				
n	109	21	129	130
LSM (95 % KI)	82,19 (79,09, 85,30)	83,12 (78,18, 88,05)	82,25 (79,51, 84,99)	82,34 (79,64, 85,05)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	6,30 (4,53, 8,07)	6,69 (2,81, 10,56)	6,38 (4,76, 8,00)	6,36 (4,75, 7,97)
p-Wert	<0,0001	0,0009	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	110	20	128	130
Mittelwert (SD)	82,78 (15,82)	83,02 (11,34)	82,78 (15,28)	82,82 (15,18)
Median (Spanne)	86,85 (17,0, 100,0)	85,35 (60,6, 99,7)	86,48 (17,0, 100,0)	86,48 (17,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	108	19	126	127
Mittelwert (SD)	7,03 (12,90)	6,31 (10,47)	7,01 (12,55)	6,92 (12,54)
Median (Spanne)	5,31 (-35,6, 45,8)	3,93 (-5,6, 34,5)	5,03 (-35,6, 45,8)	5,02 (-35,6, 45,8)
95 % KI	4,57, 9,49	1,26, 11,35	4,80, 9,22	4,72, 9,12
p-Wert ³ (95 % KI)	<0,0001	0,0172	<0,0001	<0,0001
MMRM ⁴				
n	110	20	128	130
LSM (95 % KI)	82,90 (79,80, 86,01)	83,02 (78,04, 87,99)	82,89 (80,15, 85,63)	82,93 (80,22, 85,63)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	7,01 (5,24, 8,78)	6,59 (2,65, 10,52)	7,02 (5,40, 8,65)	6,94 (5,34, 8,55)
p-Wert	<0,0001	0,0012	<0,0001	<0,0001

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		80,59 (11,78)	80,24 (12,36)	80,59 (11,78)
Median (Spanne)		82,31 (53,9, 98,2)	82,31 (53,9, 98,2)	82,31 (53,9, 98,2)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	14	13	14
Mittelwert (SD)		1,11 (8,19)	1,82 (8,06)	1,11 (8,19)
Median (Spanne)		4,65 (-17,8, 10,3)	5,46 (-17,8, 10,3)	4,65 (-17,8, 10,3)
95 % KI		-3,62, 5,84	-3,06, 6,69	-3,62, 5,84
p-Wert ³		0,6206	0,4324	0,6206
<p>Haemo-QoL-A: Lebensqualitätsfragebogen zur Hämophilie A (haemophilia quality of life-A), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, LSM: kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean), MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures), n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>⁴ Besuche bis zur Woche 104 wurden in das Modell einbezogen. Die LSM-Werte und die entsprechenden 95 %-KI und p-Werte stammen aus dem gemischten Modell mit dem Besuch (Baseline, Woche 4 usw.) als unabhängige Variable, welcher von dem Probanden wiederholt wurde.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.1.1, Tabelle 14.2.3.1.1.1</p>				

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 270-301 mit dem Haemo-QoL-A-Fragebogen erhoben, welcher spezifisch und validiert für die Hämophilie A ist. Dabei zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil durch die Behandlung mit BMN 270.

Bei der Betrachtung des Gesamtscores des Haem-QoL-A kann in Woche 52 in allen vier Populationen eine statistisch signifikante Veränderung des LSM gegenüber Baseline festgestellt werden (Tabelle 4-85). Sowohl in der mITT (LSM der Veränderung zu Baseline 6,38; 95 % KI 4,76, 8,00; p<0,0001), ITT- (LSM der Veränderung zu Baseline 6,36; 95 % KI 4,75, 7,97; p<0,0001), Rollover-Population (LSM der Veränderung zu Baseline 6,3; 95 % KI 4,53, 8,07; p<0,0001), sowie bei den direkt eingeschlossenen Patienten (LSM der Veränderung zu Baseline 6,69; 95 % KI 2,81, 10,56; p=0,0009) liegt ein Vorteil durch BMN 270 vor.

Ebenso zeigt sich nach dem zweiten Studienjahr (Woche 104) ein statistisch signifikanter Vorteil durch BMN 270 in der mITT- und ITT-Population mit einem LSM der Veränderung zu Baseline von 7,02 (95 % KI 5,40, 8,65, p<0,0001) bzw. 6,94 (95 % KI 5,34, 8,55, p<0,0001), in der Rollover-Population von 7,01 (95 % KI 5,24, 8,78, p<0,0001) und der

Population der direkt eingeschlossenen Patienten (LSM 6,59; 95 % KI 2,65, 10,52, p=0,0012).

Insgesamt führt die BMN 270-Infusion zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtscores des Haemp-QoL-A-Fragebogens verglichen mit der FVIII-Prophylaxe zu Baseline der Studie 270-301 (Tabelle 4-85, Abbildung 9).

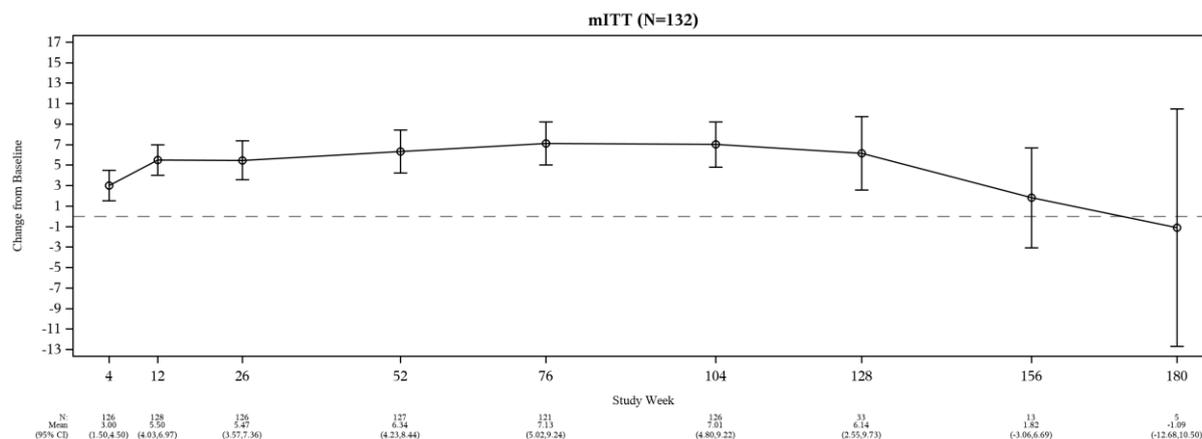


Abbildung 9: Haemo-QoL-A „Gesamtscore“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)

mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Abbildung 14.2.3.1.1

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Körperliche Funktionsfähigkeit

Tabelle 4-86 und Abbildung 10 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“.

Tabelle 4-86: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Körperliche Funktionsfähigkeit (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	112	22	132	134
Mittelwert (SD)	71,20 (21,52)	65,45 (15,19)	70,33 (20,81)	70,26 (20,67)
Median (Spanne)	73,33	63,33 (40,0, 97,8)	72,22 (11,1, 100,0)	71,11 (11,1, 100,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
MMRM				
n	112	22	132	134
LSM (95 % KI)	71,20 (67,40, 75,01)	65,45 (57,91, 73,00)	70,33 (66,89, 73,78)	70,26 (66,85, 73,67)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	73,29 (19,54)	70,05 (15,15)	72,76 (19,03)	72,77 (18,89)
Median (Spanne)	73,33 (17,8, 100,0)	68,89 (33,3, 100,0)	73,33 (17,8, 100,0)	73,33 (17,8, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	1,90 (11,83)	6,14 (14,28)	2,50 (12,37)	2,59 (12,30)
Median (Spanne)	2,22 (-44,4, 33,3)	8,89 (-26,7, 33,3)	2,22 (-44,4, 33,3)	2,22 (-44,4, 33,3)
95 % KI	-0,34, 4,15	-0,36, 12,64	0,34, 4,67	0,45, 4,72
p-Wert ³	0,0961	0,0629	0,0237	0,0179
MMRM ⁴				
n	109	21	128	130
LSM (95 % KI)	73,15 (69,33, 76,97)	71,16 (63,55, 78,77)	72,81 (69,35, 76,27)	72,82 (69,41, 76,24)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	1,95 (-0,37, 4,27)	5,70 (-0,48, 11,89)	2,48 (0,28, 4,68)	2,56 (0,38, 4,75)
p-Wert	0,0999	0,0703	0,0271	0,0216
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	78,10 (21,11)	73,76 (18,24)	77,47 (20,74)	77,40 (20,67)
Median (Spanne)	83,33 (13,3, 100,0)	75,56 (35,6, 100,0)	82,22 (13,3, 100,0)	82,22 (13,3, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	6,96 (14,51)	8,57 (18,81)	7,20 (15,26)	7,21 (15,21)
Median (Spanne)	5,56 (-60,0, 42,2)	6,67 (20,0, 51,1)	6,67 (-60,0, 51,1)	6,67 (-60,0, 51,1)
95 % KI	4,21, 9,70	0,01, 17,13	4,55, 9,85	4,59, 9,84
p-Wert ³ (95 % KI)	<0,0001	0,0497	<0,0001	<0,0001
MMRM ⁴				
n	110	21	130	131
LSM (95 % KI)	78,10 (74,29, 81,92)	73,42 (65,80, 81,03)	77,48 (74,03, 80,93)	77,33 (73,91, 80,75)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	6,90 (4,58, 9,22)	7,96 (1,78, 14,15)	7,15 (4,96, 9,34)	7,07 (4,89, 9,25)
p-Wert	<0,0001	0,0121	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	76,40 (20,07)	66,56 (20,45)	75,12 (20,34)	74,83 (20,38)
Median (Spanne)	77,78 (13,3, 100,0)	62,22 (26,7, 100,0)	77,78 (13,3, 100,0)	77,78 (13,3, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	5,38 (13,42)	0,95 (16,32)	4,90 (13,78)	4,67 (13,95)
Median (Spanne)	2,22 (-33,3, 51,1)	0,00 (-28,9, 42,2)	2,22 (-33,3, 51,1)	2,22 (-33,3, 51,1)
95 % KI	2,84, 7,91	-6,48, 8,38	2,50, 7,30	2,26, 7,08
p-Wert ³ (95 % KI)	<0,0001	0,7919	<0,0001	0,0002
MMRM ⁴				
n	110	21	129	131
LSM (95 % KI)	76,47 (72,66, 80,29)	66,57 (58,95, 74,18)	75,16 (71,71, 78,62)	74,87 (71,45, 78,28)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	5,27 (2,95, 7,58)	1,11 (-5,07, 7,30)	4,83 (2,64, 7,02)	4,61 (2,42, 6,79)
p-Wert	<0,0001	0,7221	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		60,30 (20,62)	60,51 (21,70)	60,30 (20,62)
Median (Spanne)		57,78 (24,4, 100,0)	57,78 (24,4, 100,0)	57,78 (24,4, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		-3,11 (17,71)	-2,56 (17,63)	-3,11 (17,71)
Median (Spanne)		-2,22 (-35,6, 24,4)	-2,22 (-35,6, 24,4)	-2,22 (-35,6, 24,4)
95 % KI		-12,92, 6,70	-13,22, 8,09	-12,92, 6,70
p-Wert ³		0,5075	0,6097	0,5075

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
<p>Haemo-QoL-A: Lebensqualitätsfragebogen zur Hämophilie A (haemophilia quality of life-A), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, LSM: kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean), MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures), n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>⁴ Besuche bis zur Woche 104 wurden in das Modell einbezogen. Die LSM-Werte und die entsprechenden 95 %-KI und p-Werte stammen aus dem gemischten Modell mit dem Besuch (Baseline, Woche 4 usw.) als unabhängige Variable, welcher von dem Probanden wiederholt wurde.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.1.2, Tabelle 14.2.3.1.2.1</p>				

Eine Dimension des Haemo-QoL-A-Fragebogens stellt die Betrachtung der „Körperlichen Funktionsfähigkeit dar“. Hierbei führt die Behandlung mit BMN 270 zu einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der FVIII-Prophylaxe.

Nach 52 Wochen liegt in der mITT eine LSM-Veränderung zu Baseline von 7,15 (95 % KI 4,96, 9,34, $p < 0,0001$) vor, in der ITT-Population von 7,07 (95 % KI 4,89, 9,25, $p < 0,0001$) und in der Rollover-Population von 6,90 (95 % KI 4,58, 9,22, $p < 0,0001$) (Tabelle 4-86). Bei den direkt eingeschlossenen Patienten zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von BMN 270 gegenüber Baseline (LSM 7,96; 95 % KI 1,78, 14,15; $p = 0,0121$).

Nach dem zweiten Studienjahr (Woche 104) liegt in allen vier Populationen eine Rücklaufquote von über 95 % vor, somit sind die dargestellten Ergebnisse als aussagekräftig zu erachten. In Woche 104 zeigt die Population der direkt eingeschlossenen Patienten eine Veränderung des LSM von 1,11 (95 % KI -5,07, 7,30; $p = 0,7221$) gegenüber Baseline und es kann in der mITT- (4,83; 95 % KI 2,64, 7,02), ITT- (4,61; 95 % KI 2,42, 6,79, $p < 0,0001$) und Rollover-Population (LSM 5,27 2,95, 7,58, $p < 0,0001$) ebenfalls ein Vorteil von BMN 270 festgestellt werden (Tabelle 4-86).

Insgesamt führt die BMN 270-Therapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil bei der „Körperlichen Funktionsfähigkeit“, erhoben mit dem Haemo-QoL-Fragebogen (Tabelle 4-86, Abbildung 10).

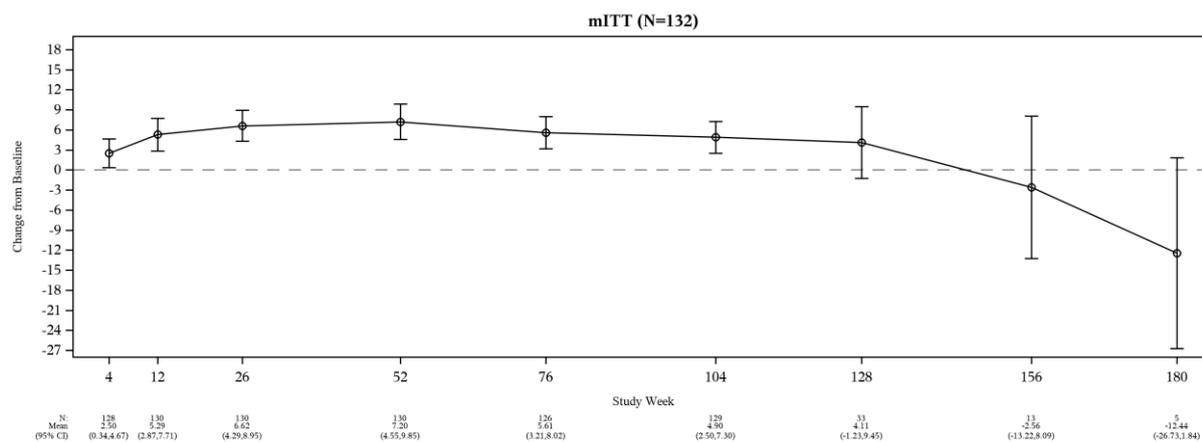


Abbildung 10: Haemo-QoL-A „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)

mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Abbildung 14.2.3.1.2

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Rollenfunktionsfähigkeit

Tabelle 4-87 und Abbildung 11 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Rollenfunktionsfähigkeit“.

Tabelle 4-87: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie – Rollenfunktionsfähigkeit (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	111	22	131	133
Mittelwert (SD)	79,16 (17,95)	73,79 (15,68)	78,23 (17,75)	78,27 (17,65)
Median (Spanne)	83,64 (9,1, 100,0)	76,36 (41,8, 98,2)	83,64 (9,1, 100,0)	83,64 (9,1, 100,0)
MMRM				
n	111	22	131	133
LSM (95 % KI)	79,22 (76,12, 82,33)	73,79 (68,15, 79,44)	78,29 (75,50, 81,08)	78,33 (75,58, 81,08)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	83,31 (16,15)	77,14 (15,09)	82,15 (16,16)	82,31 (16,09)
Median (Spanne)	89,09 (1,8, 100,0)	81,82 (43,6, 96,4)	87,27 (1,8, 100,0)	87,27 (1,8, 100,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Veränderung zu Baseline ²				
n	108	21	127	129
Mittelwert (SD)	3,90 (9,43)	2,52 (13,90)	3,55 (10,25)	3,68 (10,24)
Median (Spanne)	2,73 (-32,7, 43,6)	3,64 (-27,3, 29,1)	3,64 (-32,7, 43,6)	3,64 (-32,7, 43,6)
95 % KI	2,11, 5,70	-3,81, 8,85	1,75, 5,35	1,90, 5,46
p-Wert ³	<0,0001	0,4159	0,0002	<0,0001
MMRM ⁴				
n	109	21	128	130
LSM (95 % KI)	83,03 (79,92, 86,14)	77,04 (71,34, 82,74)	81,89 (79,09, 84,68)	82,05 (79,30, 84,81)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	3,80 (1,79, 5,82)	3,25 (-1,79, 8,28)	3,60 (1,71, 5,49)	3,73 (1,86, 5,59)
p-Wert	0,0002	0,2044	0,0002	<0,0001
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	85,20 (16,03)	80,78 (13,11)	84,41 (15,67)	84,49 (15,63)
Median (Spanne)	89,09 (20,0, 100,0)	83,64 (52,7, 98,2)	89,09 (20,0, 100,0)	89,09 (20,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	109	21	129	130
Mittelwert (SD)	6,04 (13,43)	6,94 (13,66)	6,19 (13,47)	6,18 (13,42)
Median (Spanne)	5,45 (-32,7, 56,4)	3,64 (-14,5, 40,0)	5,45 (-32,7, 56,4)	5,45 (-32,7, 56,4)
95 % KI	3,49, 8,59	0,72, 13,15	3,84, 8,53	3,86, 8,51
p-Wert ³ (95 % KI)	<0,0001	0,0306	<0,0001	<0,0001
MMRM ⁴				
n	110	21	130	131
LSM (95 % KI)	85,36 (82,25, 88,47)	80,81 (75,10, 86,51)	84,56 (81,77, 87,35)	84,62 (81,86, 87,37)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	6,14 (4,13, 8,14)	7,01 (1,98, 12,05)	6,27 (4,38, 8,15)	6,29 (4,42, 8,15)
p-Wert	<0,0001	0,0068	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	86,26 (15,77)	83,08 (13,68)	85,71 (15,56)	85,75 (15,45)
Median (Spanne)	90,91 (10,9, 100,0)	85,45 (45,5, 100,0)	90,91 (10,9, 100,0)	90,91 (10,9, 100,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Veränderung zu Baseline ²				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	7,17 (14,94)	8,37 (16,01)	7,37 (15,17)	7,37 (15,06)
Median (Spanne)	5,45 (-29,1, 60,0)	3,84 (-21,8, 49,1)	5,45 (-29,1, 60,0)	5,45 (-29,1, 60,0)
95 % KI	4,34, 10,01	1,08, 15,66	4,71, 10,02	4,75, 9,98
p-Wert ³	<0,0001	0,0264	<0,0001	<0,0001
MMRM ⁴				
n	110	21	129	131
LSM (95 % KI)	86,43 (83,32, 89,54)	82,82 (77,12, 88,53)	85,80 (83,00, 88,59)	85,83 (83,07, 88,59)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	7,21 (5,20, 9,21)	9,03 (3,99, 14,07)	7,50 (5,62, 9,39)	7,50 (5,64, 9,37)
p-Wert	<0,0001	0,0006	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		80,73 (12,35)	80,28 (12,94)	80,73 (12,35)
Median (Spanne)		83,64 (61,8, 100,0)	83,64 (61,8, 100,0)	83,64 (61,8, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		1,47 (8,37)	1,26 (9,01)	1,47 (8,37)
Median (Spanne)		1,82 (-14,5, 14,5)	1,82 (-14,5, 14,5)	1,82 (-14,5, 14,5)
95 % KI		-3,17, 6,10	-4,19, 6,70	-3,17, 6,10
p-Wert ³		0,5079	0,6236	0,5079
<p>Haemo-QoL-A: Lebensqualitätsfragebogen zur Hämophilie A (haemophilia quality of life-A), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, LSM: kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean), MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures), n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>⁴ Besuche bis zur Woche 104 wurden in das Modell einbezogen. Die LSM-Werte und die entsprechenden 95 %-KI und p-Werte stammen aus dem gemischten Modell mit dem Besuch (Baseline, Woche 4 usw.) als unabhängige Variable, welcher von dem Probanden wiederholt wurde.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.1.3, Tabelle 14.2.3.1.3.1</p>				

In der Dimension „Rollenfunktionsfähigkeit“ des Haemo-QoL-A zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe zu Baseline der Studie 270-301.

Es zeigt sich, dass in Woche 52 in der mITT-Population der MMRM-Analyse eine LSM-Veränderung von Baseline von 6,27 (95 % KI 4,38, 8,15, $p < 0,0001$), in der ITT-Population 6,29 (95 % KI 4,42, 8,15, $p < 0,0001$) und in der Rollover-Population von 6,14 (95 % KI 4,13, 8,14, $p < 0,0001$) vorliegt (Tabelle 4-87). In der Population der direkt eingeschlossenen Patienten zeigt sich eine statistisch signifikante Veränderung des LSM zu Baseline von 7,01 (95 % KI 1,98, 12,05; $p = 0,0068$) zu Woche 58 und von 9,03 (95 % KI 3,99, 14,07; $p = 0,0006$) zu Woche 104 der Studie 270-301. Im zweiten Studienjahr (Woche 104) zeigt sich auch in der mITT- (LSM 7,5; 95 % KI 5,62, 9,39, $p < 0,0001$), ITT- (LSM 7,50; 95 % KI 5,64, 9,37, $p < 0,0001$) und der Rollover-Population (LSM 7,21; 95 % KI 5,20, 9,21, $p < 0,0001$) ein statistisch signifikant der Vorteil von BMN 270 (Tabelle 4-87).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse des Haemo-QoL-A in der Dimension „Rollenfunktionsfähigkeit“, dass BMN 270 eine Verbesserung der Ausübung der alltäglichen Rolle für die Patienten mit Hämophilie A bedeutet (Tabelle 4-87, Abbildung 11).

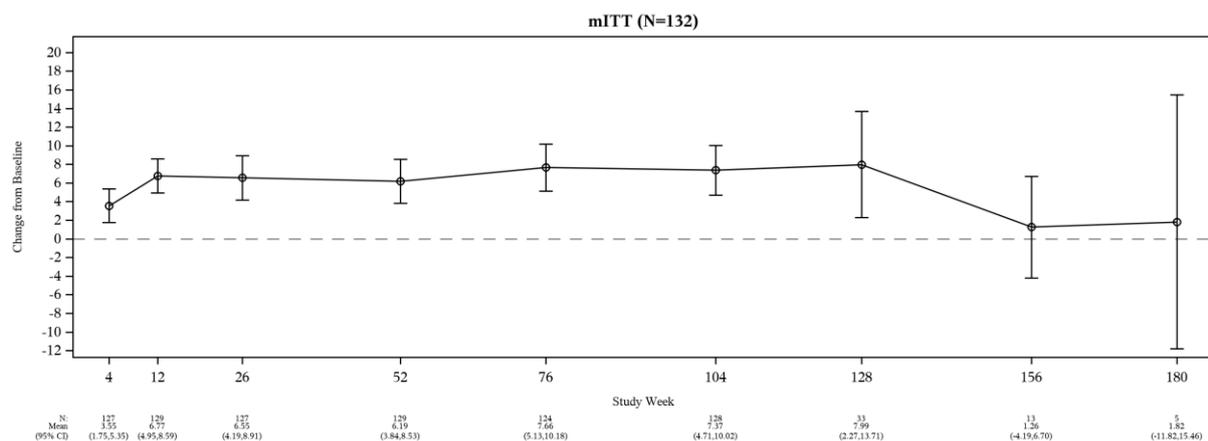


Abbildung 11: Haemo-QoL-A „Rollenfunktionsfähigkeit“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)

mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Abbildung 14.2.3.1.3

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Sorgen

Tabelle 4-88 und Abbildung 12 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Sorgen“.

Tabelle 4-88: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie – Sorgen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	111	22	131	133
Mittelwert (SD)	78,59 (23,23)	78,55 (19,46)	78,44 (22,72)	78,59 (22,59)
Median (Spanne)	84,00 (0,0, 100,0)	84,00 (36,0, 100,0)	84,00 (0,0, 100,0)	84,00 (0,0, 100,0)
MMRM				
n	111	22	131	133
LSM (95 % KI)	78,71 (74,61, 82,81)	78,55 (71,76, 85,34)	78,54 (74,90, 82,18)	78,68 (75,09, 82,27)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	82,35 (20,98)	83,81 (21,52)	82,34 (21,06)	82,58 (20,99)
Median (Spanne)	88,00 (4,0, 100,0)	92,00 (24,0, 100,0)	88,00 (4,0, 100,0)	88,00 (4,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline²				
n	108	21	127	129
Mittelwert (SD)	3,59 (14,86)	5,14 (18,55)	3,75 (15,55)	3,84 (15,45)
Median (Spanne)	2,00 (-56,0, 56,0)	4,00 (-44,0, 52,0)	4,00 (-56,0, 56,0)	4,00 (-56,0, 56,0)
95 % KI	0,76, 6,43	-3,30, 13,59	1,02, 6,48	1,15, 6,54
p-Wert ³	0,0135	0,2186	0,0075	0,0055
MMRM⁴				
n	109	21	128	130
LSM (95 % KI)	82,28 (78,16, 86,39)	83,93 (77,09, 90,77)	82,32 (78,67, 85,97)	82,55 (78,95, 86,16)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	3,57 (0,57, 6,56)	5,39 (0,03, 10,74)	3,78 (1,09, 6,47)	3,88 (1,22, 6,53)
p-Wert	0,0197	0,0489	0,0059	0,0042
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	83,53 (21,18)	88,19 (13,71)	84,15 (20,23)	84,27 (20,20)
Median (Spanne)	88,00 (0,0, 100,0)	92,00 (64,0, 100,0)	88,00 (0,0, 100,0)	88,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline²				
n	109	21	129	130
Mittelwert (SD)	4,99 (20,77)	10,29 (15,05)	5,77 (20,06)	5,85 (20,00)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Median (Spanne)	4,00 (-80,0, 84,0)	12,00 (-28,0, 36,0)	4,00 (-80,0, 84,0)	4,00 (-80,0, 84,0)
95 % KI	1,05, 8,93	3,43, 17,14	2,27, 9,26	2,37, 9,32
p-Wert ³ (95 % KI)	0,0136	0,0053	0,0014	0,0011
MMRM⁴				
n	110	21	130	131
LSM (95 % KI)	83,68 (79,57, 87,79)	88,70 (81,86, 95,54)	84,28 (80,64, 87,92)	84,50 (80,90, 88,10)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	4,97 (1,98, 7,96)	10,16 (4,80, 15,51)	5,74 (3,06, 8,42)	5,82 (3,17, 8,47)
p-Wert	0,0011	0,0003	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	85,20 (21,73)	89,14 (13,03)	85,71 (20,73)	85,83 (20,60)
Median (Spanne)	96,00 (0,0, 100,0)	92,00 (60,0, 100,0)	96,00 (0,0, 100,0)	96,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	6,61 (20,73)	8,57 (13,10)	6,94 (19,81)	6,92 (19,67)
Median (Spanne)	4,00 (-80,0, 80,0)	8,00 (-20,0, 40,0)	4,00 (-80,0, 80,0)	4,00 (-80,0, 80,0)
95 % KI	2,67, 10,54	2,61, 14,54	3,47, 10,40	3,51, 10,34
p-Wert ³ (95 % KI)	0,0012	0,0071	0,0001	0,0001
MMRM⁴				
n	110	21	129	131
LSM (95 % KI)	85,36 (81,25, 89,47)	88,31 (81,47, 95,16)	85,72 (82,07, 89,36)	85,84 (82,24, 89,44)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	6,65 (3,66, 9,64)	9,77 (4,41, 15,13)	7,18 (4,49, 9,86)	7,16 (4,51, 9,81)
p-Wert	<0,0001	0,0005	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		88,80 (13,11)	87,08 (13,28)	88,80 (13,11)
Median (Spanne)		96,00 (56,0, 100,0)	92,00 (56,0, 100,0)	96,00 (56,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		3,73 (10,42)	2,46 (10,52)	3,73 (10,42)
Median (Spanne)		4,00 (-24,0, 16,0)	4,00 (-24,0, 12,0)	4,00 (-24,0, 16,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
95 % KI		-2,03, 9,50	-3,90, 8,82	-2,03, 9,50
p-Wert ³		0,1868	0,4156	0,1868
<p>Haemo-QoL-A: Lebensqualitätsfragebogen zur Hämophilie A (haemophilia quality of life-A), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, LSM: kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean), MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures), n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>⁴ Besuche bis zur Woche 104 wurden in das Modell einbezogen. Die LSM-Werte und die entsprechenden 95 %-KI und p-Werte stammen aus dem gemischten Modell mit dem Besuch (Baseline, Woche 4 usw.) als unabhängige Variable, welcher von dem Probanden wiederholt wurde.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Tabelle 14.2.3.1.4, Tabelle 14.2.3.1.4.1</p>				

Der Haemo-QoL-A-Fragebogen enthält die Dimension „Sorgen“, um den Einfluss der BMN 270-Therapie auf diesen Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu identifizieren.

Nach dem ersten Studienjahr nach BMN 270-Infusion kann in allen vier Populationen eine statistisch signifikante Verbesserung festgestellt werden. Im Hinblick auf den LSM der Veränderung zu Baseline, besteht sowohl in der mITT- (5,74; 95 % KI 3,06, 8,42; $p < 0,0001$), ITT- (5,82; 95 % KI 3,17, 8,47; $p < 0,0001$), der Rollover-Population (4,97; 95 % KI 1,98, 7,96; $p = 0,0011$) und der Population der direkt eingeschlossenen Patienten (10,16; 95 % KI 4,80, 15,51; $p = 0,0003$) ein Vorteil zugunsten der BMN 270 Behandlung (Tabelle 4-88).

Auch im zweiten Studienjahr zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von BMN 270 gegenüber der FVIII-Prophylaxe. In der mITT-Population zeigt sich eine Veränderung des LSM zu Baseline von 7,18 (95 % KI 4,49, 9,86, $p < 0,0001$), in der ITT-Population von 7,16 (95 % KI 4,51, 9,81, $p < 0,0001$) und in der Rollover-Population von 6,65 (95 % KI 3,66, 9,64, $p < 0,0001$) (Tabelle 4-88). Auch in der Population der direkt eingeschlossenen Patienten liegt in Woche 104 ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung vor und es zeigt sich eine Veränderung des LSM zu Baseline von 9,77 (95 % KI 4,41, 15,13, $p = 0,0005$).

Insgesamt zeigt die Analyse des Haemo-QoL-A, dass durch die BMN 270-Therapie ein statistisch signifikanter Vorteil in der Dimension „Sorgen“ vorliegt (Tabelle 4-88, Abbildung 12).

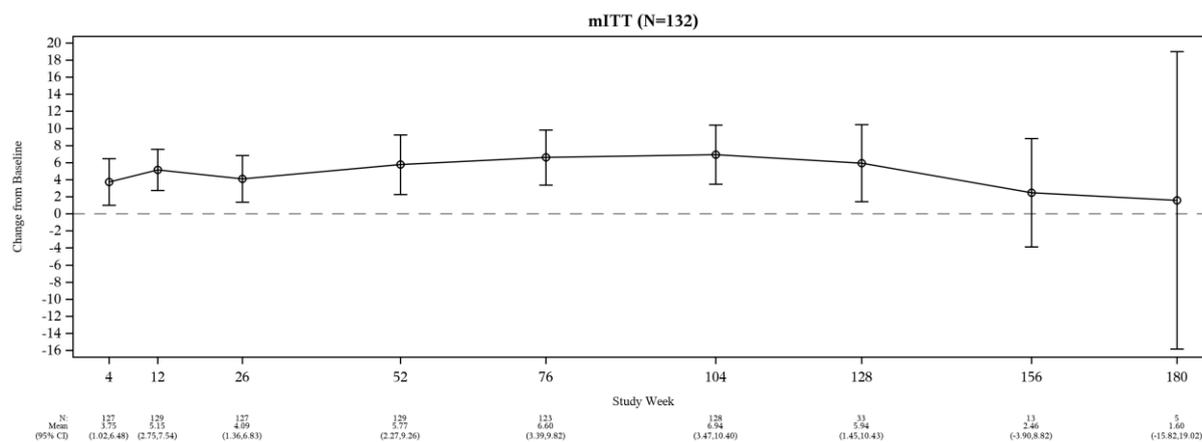


Abbildung 12: Haemo-QoL-A „Sorgen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)

mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Abbildung 14.2.3.1.4

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Konsequenzen von Blutungen

Tabelle 4-89 und Abbildung 13 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Konsequenzen von Blutungen“.

Tabelle 4-89: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Konsequenzen von Blutungen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	112	22	132	134
Mittelwert (SD)	73,05 (22,14)	77,53 (18,46)	73,58 (21,67)	73,78 (21,58)
Median (Spanne)	80,00 (8,6, 100,0)	80,00 (25,7, 100,0)	80,00 (8,6, 100,0)	80,00 (8,6, 100,0)
MMRM				
n	112	22	132	134
LSM (95 % KI)	73,05 (69,24, 76,85)	77,53 (71,62, 83,44)	73,58 (70,22, 76,95)	73,78 (70,46, 77,11)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	77,04 (20,88)	82,99 (15,29)	77,68 (20,14)	78,00 (20,15)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Median (Spanne)	82,86 (0,0, 100,0)	85,71 (40,0, 100,0)	82,86 (0,0, 100,0)	82,86 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	4,00 (12,41)	5,17 (9,80)	4,07 (12,05)	4,19 (12,00)
Median (Spanne)	2,86 (-60,0, 34,3)	5,71 (-11,4, 22,9)	2,86 (-60,0, 34,3)	2,86 (-60,0, 34,3)
95 % KI	1,64, 6,35	0,71, 9,63	1,97, 6,18	2,11, 6,27
p-Wert ³	0,0011	0,0253	0,0002	0,0001
MMRM ⁴				
n	109	21	128	130
LSM (95 % KI)	76,89 (73,08, 80,71)	82,76 (76,81, 88,71)	77,54 (74,16, 80,91)	77,85 (74,52, 81,19)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	3,85 (1,31, 6,38)	5,23 (0,73, 9,72)	3,95 (1,69, 6,22)	4,07 (1,83, 6,31)
p-Wert	0,0030	0,0231	0,0007	0,0004
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	81,90 (20,07)	90,20 (10,32)	83,10 (19,08)	83,23 (19,06)
Median (Spanne)	88,57 (0,0, 100,0)	88,57 (40,0, 100,0)	88,57 (0,0, 100,0)	88,57 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	9,05 (15,88)	13,33 (12,50)	9,68 (15,47)	9,74 (15,43)
Median (Spanne)	7,14 (-34,3, 74,3)	11,43 (-11,4, 34,3)	8,57 (-34,3, 74,3)	8,57 (-34,3, 74,3)
95 % KI	6,05, 12,05	7,64, 19,02	7,00, 12,37	7,07, 12,40
p-Wert ³	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MMRM ⁴				
n	110	21	130	131
LSM (95 % KI)	82,11 (78,29, 85,92)	90,58 (84,63, 96,53)	83,27 (79,90, 86,64)	83,48 (80,15, 86,82)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	9,06 (6,53, 11,58)	13,05 (8,55, 17,54)	9,69 (7,43, 11,94)	9,70 (7,46, 11,94)
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	82,75 (19,66)	88,71 (9,58)	83,57 (18,62)	83,71 (18,52)
Median (Spanne)	88,57 (2,9, 100,0)	88,57 (65,7, 100,0)	88,57 (2,9, 100,0)	88,57 (2,9, 100,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Veränderung zu Baseline ²				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	9,94 (18,23)	11,70 (13,82)	10,29 (17,65)	10,22 (17,56)
Median (Spanne)	8,57 (-45,7, 80,0)	5,71 (-5,7, 45,7)	8,57 (-45,7, 80,0)	8,57 (-45,7, 80,0)
95 % KI	6,49, 13,38	5,41, 17,99	7,21, 13,36	7,18, 13,25
p-Wert ³	<0,0001	0,0009	<0,0001	<0,0001
MMRM ⁴				
n	110	21	129	131
LSM (95 % KI)	82,92 (79,11, 86,74)	88,82 (82,87, 94,77)	83,76 (80,38, 87,13)	83,89 (80,55, 87,23)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	9,88 (7,35, 12,40)	11,29 (6,79, 15,79)	10,17 (7,91, 12,44)	10,11 (7,87, 12,34)
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		86,86 (10,73)	86,15 (11,18)	86,86 (10,73)
Median (Spanne)		85,71 (65,7, 100,0)	85,71 (65,7, 100,0)	85,71 (65,7, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		7,24 (12,12)	7,69 (12,37)	7,24 (12,12)
Median (Spanne)		8,57 (-11,4, 31,4)	8,57 (-11,4, 31,4)	8,57 (-11,4, 31,4)
95 % KI		0,53, 13,95	0,22, 15,16	0,53, 13,95
p-Wert ³		0,0364	0,0446	0,0364
<p>Haemo-QoL-A: Lebensqualitätsfragebogen zur Hämophilie A (haemophilia quality of life-A), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, LSM: kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean), MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures), n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>⁴ Besuche bis zur Woche 104 wurden in das Modell einbezogen. Die LSM-Werte und die entsprechenden 95 %-KI und p-Werte stammen aus dem gemischten Modell mit dem Besuch (Baseline, Woche 4 usw.) als unabhängige Variable, welcher von dem Probanden wiederholt wurde.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.1.5, Tabelle 14.2.3.1.5.1</p>				

Im Haemo-QoL-Fragebogen wird der Aspekt „Konsequenzen von Blutungen“ untersucht. Dabei zeigt sich der Vorteil von BMN 270 gegenüber der FVIII-Prophylaxe.

Nach dem ersten Studienjahr kann in allen vier Populationen ein statistisch signifikanter Vorteil der BMN 270-Therapie festgestellt werden. Dabei liegt eine Veränderung des LSM von Baseline von 9,69 (95 % KI 7,43, 11,94, $p < 0,0001$) in der mITT- von 9,70 (95 % KI 7,46, 11,94, $p < 0,0001$) in der ITT-, von 9,06 (95 % KI 6,53, 11,58, $p < 0,0001$) in der Rollover-Population und von 13,05 (95 % KI 8,55, 17,54, $p < 0,0001$) in der Population der direkt eingeschlossenen Patienten vor (Tabelle 4-89).

Auch zwei Jahre nach der Infusion von BMN 270 (Woche 104) zeigt die Veränderung des LSM zu Baseline in der mITT (LSM 10,17; 95 % KI 7,91, 12,44, $p < 0,0001$), ITT- (LSM 10,11; 95 % KI 7,87, 12,34, $p < 0,0001$), Rollover-Population (LSM 9,88; 95 % KI 7,35, 12,40, $p < 0,0001$) und bei den direkt eingeschlossenen Patienten (LSM 11,29; 95 % KI 6,79, 15,79, $p < 0,0001$) in allen vier Populationen den statistisch signifikanten Vorteil der Therapie (Tabelle 4-89).

In der Population der direkt eingeschlossenen Patienten liegen Daten bis zur Studienwoche 156 vor. Dabei handelt es sich um eine kleine Population und dennoch kann dabei eine statistisch signifikante Veränderung zu Baseline im Mittel von 7,24 (SD 12,12, 95% KI 0,53, 13,95, $p = 0,0364$) festgestellt werden.

Insgesamt führt die Behandlung mit BMN 270 zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des „Konsequenzen von Blutungen“ über drei Studienjahre (Tabelle 4-89, Abbildung 13).

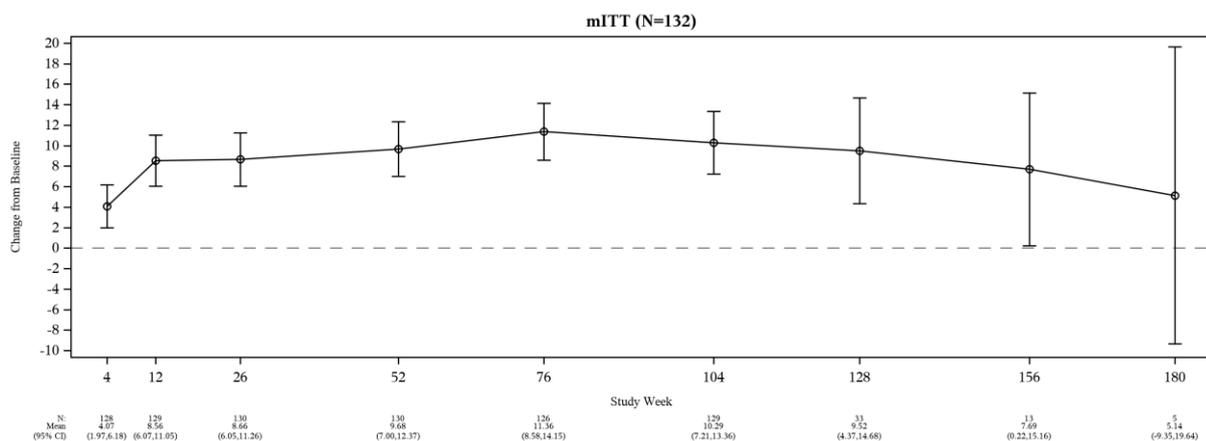


Abbildung 13: Haemo-QoL-A „Konsequenzen von Blutungen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)

mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Abbildung 14.2.3.1.5

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Emotionale Auswirkungen

Tabelle 4-90 und Abbildung 14 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Emotionale Auswirkungen“.

Tabelle 4-90: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Emotionale Auswirkungen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	111	22	131	133
Mittelwert (SD)	78,52 (16,62)	76,67 (15,63)	78,14 (16,51)	78,22 (16,42)
Median (Spanne)	83,33	80,00 (36,7, 100,0)	80,00 (26,7, 100,0)	80,00 (26,7, 100,0)
MMRM				
n	111	22	131	133
LSM (95 % KI)	78,59 (75,21, 81,98)	76,67 (69,30, 84,03)	78,20 (75,11, 81,29)	78,28 (75,22, 81,33)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	80,43 (17,06)	77,14 (17,74)	80,05 (17,15)	79,90 (17,14)
Median (Spanne)	83,33 (16,7, 100,0)	83,33 (26,7, 100,0)	83,33 (16,7, 100,0)	83,33 (16,7, 100,0)
Veränderung zu Baseline²				
n	108	21	127	129
Mittelwert (SD)	1,46 (13,21)	-0,48 (15,89)	1,37 (13,39)	1,14 (13,64)
Median (Spanne)	1,67 (-50,0, 44,0)	3,33 (-40,0, 30,0)	3,33 (-50,0, 44,0)	3,33 (-50,0, 44,0)
95 % KI	-1,06, 3,98	-7,71, 6,76	-0,98, 3,72	-1,23, 3,52
p-Wert ³	0,2545	0,8922	0,2509	0,3432
MMRM⁴				
n	109	21	128	130
LSM (95 % KI)	80,07 (76,67, 83,47)	76,87 (69,44, 84,29)	79,70 (76,59, 82,80)	79,55 (76,47, 82,62)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	1,48 (-1,46, 4,41)	0,20 (-5,83, 6,23)	1,50 (-1,16, 4,15)	1,27 (-1,37, 3,91)
p-Wert	0,3237	0,9475	0,2685	0,3452
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	81,85 (16,32)	77,14 (17,90)	81,05 (16,66)	81,09 (16,60)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Median (Spanne)	83,33 (16,7, 100,0)	80,00 (23,3, 100,0)	83,33 (16,7, 100,0)	83,33 (16,7, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	109	21	129	130
Mittelwert (SD)	3,31 (15,29)	0,48 (16,68)	2,90 (15,54)	2,85 (15,49)
Median (Spanne)	3,33 (-40,0, 46,7)	3,33 (-26,7, 40,0)	3,33 (-40,0, 46,7)	3,33 (-40,0, 46,7)
95 % KI	0,41, 6,21	-7,11, 8,07	0,19, 5,61	0,16, 5,54
p-Wert ³	0,0259	0,8972	0,0360	0,0378
MMRM ⁴				
n	110	21	130	131
LSM (95 % KI)	81,94 (78,55, 85,33)	76,79 (69,37, 84,22)	81,14 (78,04, 84,23)	81,11 (78,04, 84,18)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	3,35 (0,42, 6,28)	0,13 (-5,90, 6,16)	2,94 (0,29, 5,58)	2,83 (0,20, 5,47)
p-Wert	0,0251	0,9667	0,0294	0,0350
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	82,03 (18,45)	78,73 (19,39)	81,47 (18,64)	81,50 (18,57)
Median (Spanne)	86,67 (16,7, 100,0)	83,33 (20,0, 100,0)	86,67 (16,7, 100,0)	86,67 (16,7, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	3,52 (15,22)	1,43 (11,38)	3,23 (14,74)	3,18 (14,65)
Median (Spanne)	3,33 (-43,3, 40,7)	3,33 (-26,7, 26,7)	3,33 (-43,3, 40,7)	3,33 (-43,3, 40,7)
95 % KI	0,63, 6,41	-3,75, 6,61	0,66, 5,81	0,64, 5,73
p-Wert ³	0,0174	0,5716	0,0143	0,0145
MMRM ⁴				
n	110	21	129	131
LSM (95 % KI)	82,02 (78,63, 85,41)	78,39 (70,96, 85,82)	81,39 (78,29, 84,49)	81,43 (78,36, 84,49)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	3,43 (0,50, 6,36)	1,72 (-4,31, 7,76)	3,20 (0,55, 5,84)	3,15 (0,51, 5,78)
p-Wert	0,0220	0,5728	0,0181	0,0193
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		76,67 (18,64)	78,72 (18,03)	76,67 (18,64)
Median (Spanne)		80,00 (43,3, 96,7)	86,67 (43,3, 96,7)	80,00 (43,3, 96,7)
Veränderung zu Baseline ²				

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		-5,33 (15,83)	-3,08 (15,30)	-5,33 (15,83)
Median (Spanne)		3,33 (-36,7, 13,3)	3,33 (-36,7, 13,3)	3,33 (-36,7, 13,3)
95 % KI		-14,10, 3,43	-12,32, 6,17	-14,10, 3,43
p-Wert ³		0,2129	0,4824	0,2129

Haemo-QoL-A: Lebensqualitätsfragebogen zur Hämophilie A (haemophilia quality of life-A), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, LSM: kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean), MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures), n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation)

¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.

² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.

³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.

⁴ Besuche bis zur Woche 104 wurden in das Modell einbezogen. Die LSM-Werte und die entsprechenden 95 %-KI und p-Werte stammen aus dem gemischten Modell mit dem Besuch (Baseline, Woche 4 usw.) als unabhängige Variable, welcher von dem Probanden wiederholt wurde.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Tabelle 14.2.3.1.6, Tabelle 14.2.3.1.6.1

Im Haemo-QoL-A-Fragebogen wird die Dimension „emotionale Auswirkungen“ der Hämophilie A-Patienten zu Baseline mit FVIII-Prophylaxe und nach Behandlung mit BMN 270 betrachtet.

In Woche 52 zeigt sich in der mITT- (2,94; 95 % KI 0,29, 5,58; p=0,0294), ITT- (2,83; 95 % KI 0,20, 5,47; p=0,0350) und der Rollover-Population (3,35; 95 % KI 0,42, 6,28; p=0,0251) ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit BMN 270 bei dem LSM der Veränderung im Vergleich zu Baseline (Tabelle 4-90). In der Population der direkt eingeschlossenen Patienten zeigt sich nur eine kleine Veränderung des LSM der Veränderung zu Baseline 0,13; 95 % KI -5,90, 6,16, p=0,9667).

Im zweiten Studienjahr kann ebenfalls eine signifikante Veränderung des LSM gegenüber Baseline in der mITT- mit 3,20 (95 % KI 0,55, 5,84; p=0,0181), ITT- mit LSM 3,15 (95 % KI 0,51, 5,78; p=0,0193) und Rollover-Population mit 3,43 (95 % KI 0,50, 6,36; p=0,0220) festgestellt werden (Tabelle 4-90). Bei den direkt eingeschlossenen Patienten liegt eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor (1,72; 95 % KI -4,31, 7,76; p=0,5728).

Insgesamt wirkt sich die Behandlung mit BMN 270 statistisch signifikant vorteilhaft auf die Dimension „emotionale Auswirkungen“ des Haemo-QoL-A-Fragebogens aus im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe (Tabelle 4-90, Abbildung 14).

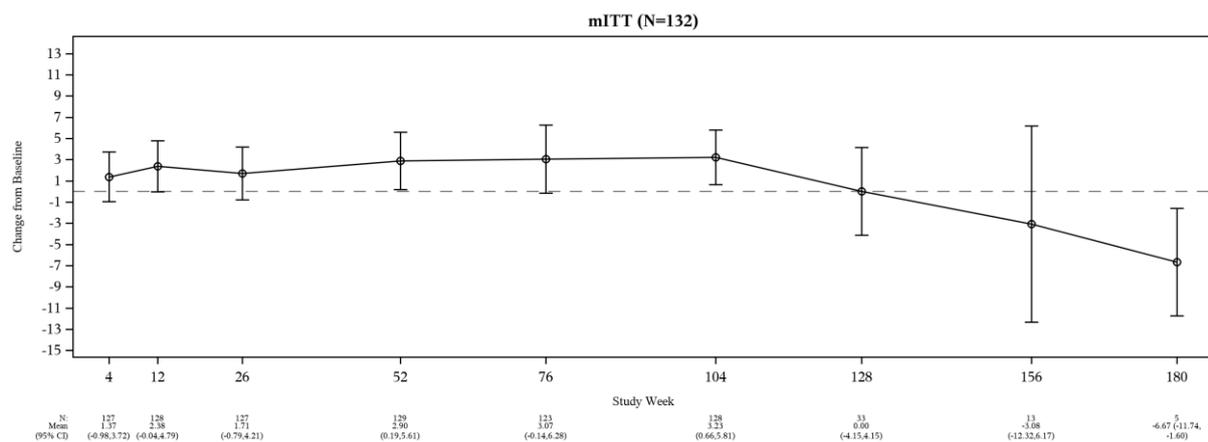


Abbildung 14: Haemo-QoL-A „emotionale Auswirkungen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)

mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Abbildung 14.2.3.1.6

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Sorgen hinsichtlich der Behandlung

Tabelle 4-91 und Abbildung 15 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“.

Tabelle 4-91: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Sorgen hinsichtlich der Behandlung (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	74,42 (26,27)	86,35 (17,19)	76,15 (25,38)	76,34 (25,37)
Median (Spanne)	86,67 (0,0, 100,0)	93,33 (40,0, 100,0)	86,67 (0,0, 100,0)	86,67 (0,0, 100,0)
MMRM				
n	110	21	130	131
LSM (95 % KI)	74,72 (69,84, 79,60)	86,75 (80,06, 93,44)	76,39 (72,10, 80,67)	76,68 (72,44, 80,93)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	77,92 (25,82)	84,76 (19,57)	78,75 (25,07)	79,03 (24,97)
Median (Spanne)	86,67 (0,0, 100,0)	93,33 (33,3, 100,0)	86,67 (0,0, 100,0)	86,67 (0,0, 100,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
		100,0)		
Veränderung zu Baseline ²				
n	107	20	126	127
Mittelwert (SD)	3,43 (16,79)	-1,33 (14,61)	2,70 (16,57)	2,68 (16,51)
Median (Spanne)	0,00 (-53,3, 13,3)	0,00 (-53,3, 13,3)	0,00 (-53,3, 13,3)	0,00 (-53,3, 13,3)
95 % KI	0,21, 6,65	-8,17, 5,50	-0,22, 5,62	-0,22, 5,62
p-Wert ³	0,0372	0,6877	0,0700	0,0700
MMRM ⁴				
n	109	21	128	130
LSM (95 % KI)	77,83 (72,95, 82,72)	85,15 (78,47, 91,84)	78,78 (74,48, 83,07)	79,05 (74,80, 83,29)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	3,12 (-0,05, 6,29)	-1,60 (-7,81, 4,61)	2,39 (-0,48, 5,26)	2,36 (-0,47, 5,20)
p-Wert	0,0540	0,6111	0,1022	0,1026
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	109	21	129	130
Mittelwert (SD)	81,90 (25,93)	87,94 (14,24)	82,74 (24,53)	82,87 (24,48)
Median (Spanne)	93,33 (0,0, 100,0)	93,33 (53,3, 100,0)	93,33 (0,0, 100,0)	93,33 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	107	20	127	127
Mittelwert (SD)	7,17 (18,96)	1,67 (15,58)	6,30 (18,52)	6,30 (18,52)
Median (Spanne)	6,67 (-53,3, 60,0)	3,33 (-33,3, 40,0)	6,67 (-53,3, 60,0)	6,67 (-53,3, 60,0)
95 % KI	3,53, 10,80	-5,62, 8,96	3,05, 9,55	3,05, 9,55
p-Wert ³	0,0002	0,6378	0,0002	0,0002
MMRM ⁴				
n	109	21	129	130
LSM (95 % KI)	82,13 (77,24, 87,01)	88,40 (81,71, 95,08)	82,90 (78,61, 87,20)	83,17 (78,92, 87,42)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	7,41 (4,24, 10,58)	1,65 (-4,56, 7,86)	6,52 (3,66, 9,38)	6,49 (3,65, 9,32)
p-Wert	<0,0001	0,6006	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	110	20	128	130
Mittelwert (SD)	84,06 (23,88)	91,00 (14,06)	84,90 (22,84)	85,13 (22,74)
Median (Spanne)	96,67 (0,0, 100,0)	100,00 (46,7, 100,0)	96,67 (0,0, 100,0)	100,00 (0,0, 100,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Veränderung zu Baseline ²				
n	108	19	126	127
Mittelwert (SD)	9,38 (21,08)	5,26 (16,42)	8,84 (20,51)	8,77 (20,45)
Median (Spanne)	6,67 (-40,0, 80,0)	0,00 (-13,3, 60,0)	6,67 (-40,0, 80,0)	6,67 (-40,0, 80,0)
95 % KI	5,36, 13,40	-2,65, 13,18	5,22, 12,45	5,18, 12,36
p-Wert ³	<0,0001	0,1793	<0,0001	<0,0001
MMRM ⁴				
n	110	20	128	130
LSM (95 % KI)	84,19 (79,31, 89,06)	91,30 (84,54, 98,07)	85,15 (80,86, 89,45)	85,37 (81,12, 89,62)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	9,47 (6,31, 12,63)	4,55 (-1,75, 10,86)	8,77 (5,90, 11,64)	8,69 (5,85, 11,53)
p-Wert	<0,0001	0,1553	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		90,22 (16,88)	88,72 (17,72)	90,22 (16,88)
Median (Spanne)		100,00 (46,7, 100,0)	100,00 (46,7, 100,0)	100,00 (46,7, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	14	13	14
Mittelwert (SD)		4,76 (10,92)	5,13 (11,27)	4,76 (10,92)
Median (Spanne)		0,00 (-13,3, 26,7)	0,00 (-13,3, 26,7)	0,00 (-13,3, 26,7)
95 % KI		-1,54, 11,06	-1,68, 11,94	-1,54, 11,06
p-Wert ³		0,1266	0,1269	0,1266
<p>Haemo-QoL-A: Lebensqualitätsfragebogen zur Hämophilie A (haemophilia quality of life-A), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, LSM: kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean), MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures), n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>² Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>³ Besuche bis zur Woche 104 wurden in das Modell einbezogen. Die LSM-Werte und die entsprechenden 95 %-KI und p-Werte stammen aus dem gemischten Modell mit dem Besuch (Baseline, Woche 4 usw.) als unabhängige Variable, welcher von dem Probanden wiederholt wurde.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.1.7, Tabelle 14.2.3.1.7.1</p>				

Im Haemo-QoL-A-Fragebogen wird die Dimension „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ erhoben.

Nach 52 Wochen zeigt sich eine statistisch signifikante Veränderung des LSM der Veränderung gegenüber Baseline in der mITT- (6,52; 95 % KI 3,66, 9,38, $p < 0,0001$), ITT- (6,49; 95 % KI 3,65, 9,32, $p < 0,0001$) und Rollover-Population (7,41; 95 % KI 4,24, 10,58, $p < 0,0001$) (Tabelle 4-91). In der Population der direkt eingeschlossenen Patienten liegt nach dem ersten Studienjahr eine Veränderung des LSM gegenüber Baseline von 1,65 (95 % KI -4,56, 7,86; $p = 0,6006$) vor und nach dem zweiten Studienjahr von 4,55 (95 % KI -1,75, 10,86; $p = 0,1553$). Die BMN 270-Behandlung zeigt in Studienwoche 104 in der mITT- (8,77; 95 % KI 5,90, 11,64, $p < 0,0001$), ITT- (8,69; 95 % KI 5,85, 11,53, $p < 0,0001$) und Rollover-Population (9,47; 95 % KI 6,31, 12,63, $p < 0,0001$) den Vorteil in der LSM-Veränderung gegenüber der FVIII-Prophylaxe (Tabelle 4-91).

Zusammenfassend unterstützt die Behandlung mit BMN 270 die Patienten und zeigt im Haemo-QoL-A-Fragebogen den Vorteil in der Dimension „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ (Tabelle 4-91, Abbildung 15).

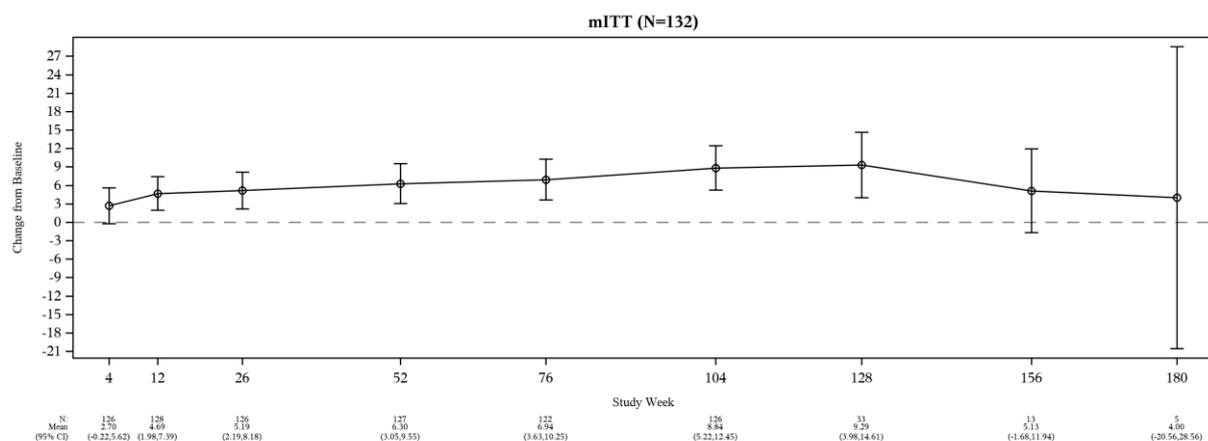


Abbildung 15: Haemo-QoL-A „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von BMN 270 der mITT-Population im Studienverlauf (Studie 270-301, Datenschnitt 15.11.2021)

mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl

Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]; Abbildung 14.2.3.1.7

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Einfluss von Schmerzen auf die Aktivitäten

Tabelle 4-92 zeigt die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Einfluss von Schmerzen auf die Aktivitäten“.

Tabelle 4-92: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Punkte]				
n	112	22	132	134
Mittelwert (SD)	70,00 (28,03)	60,00 (30,24)	67,88 (28,47)	68,36 (28,53)
Median (Spanne)	80,00 (0,0, 100,0)	60,00 (0,0, 100,0)	80,00 (0,0, 100,0)	80,00 (0,0, 100,0)
MMRM				
n	112	22	132	134
LSM (95 % KI)	70,00 (65,38, 74,62)	60,00 (47,92, 72,08)	67,88 (63,48, 72,27)	68,36 (64,00, 72,72)
BMN 270 Woche 4 – [Punkte]				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	75,41 (26,19)	66,67 (21,29)	73,75 (25,69)	74,00 (25,60)
Median (Spanne)	80,00 (0,0, 100,0)	80,00 (20,0, 100,0)	80,00 (0,0, 100,0)	80,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline²				
n	109	21	128	130
Mittelwert (SD)	5,69 (23,27)	8,57 (30,05)	6,41 (24,45)	6,15 (24,38)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 100,0)	0,00 (-40,0, 80,0)	0,00 (-80,0, 100,0)	0,00 (-80,0, 100,0)
95 % KI	1,27, 10,11	-5,11, 22,25	2,13, 10,68	1,92, 10,38
p-Wert ³	0,0121	0,2060	0,0036	0,0047
MMRM⁴				
n	109	21	128	130
LSM (95 % KI)	75,27 (70,62, 79,91)	67,90 (55,68, 80,12)	73,81 (69,38, 78,23)	74,06 (69,67, 78,45)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	5,27 (1,27, 9,27)	7,90 (-3,80, 19,60)	5,93 (2,11, 9,75)	5,70 (1,87, 9,53)
p-Wert	0,0099	0,1839	0,0024	0,0036
BMN 270 Woche 52 – [Punkte]				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	82,91 (23,12)	68,57 (30,71)	80,62 (25,02)	80,61 (24,92)
Median (Spanne)	100,00 (0,0, 100,0)	60,00 (0,0, 100,0)	90,00 (0,0, 100,0)	80,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline²				
n	110	21	130	131
Mittelwert (SD)	12,91 (24,32)	10,48 (32,63)	12,77 (25,64)	12,52 (25,70)

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

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Median (Spanne)	0,00 (-60,0, 100,0)	0,00 (-40,0, 80,0)	0,00 (-60,0, 100,0)	0,00 (-60,0, 100,0)
95 % KI	8,31, 17,50	-4,38, 25,33	8,32, 17,22	8,08, 16,96
p-Wert ³	<0,0001	0,1568	<0,0001	<0,0001
MMRM⁴				
n	110	21	130	131
LSM (95 % KI)	82,97 (78,34, 87,61)	68,70 (56,48, 80,92)	80,69 (76,28, 85,10)	80,64 (76,26, 85,03)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	12,97 (8,98, 16,96)	8,70 (-3,00, 20,41)	12,81 (9,01, 16,61)	12,29 (8,46, 16,11)
p-Wert	<0,0001	0,1435	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 104 – [Punkte]				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	80,00 (23,15)	62,86 (31,17)	77,52 (25,25)	77,25 (25,27)
Median (Spanne)	80,00 (0,0, 100,0)	60,00 (0,0, 100,0)	80,00 (0,0, 100,0)	80,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	110	21	129	131
Mittelwert (SD)	10,00 (25,09)	1,90 (32,81)	9,46 (25,87)	8,70 (26,50)
Median (Spanne)	0,00 (-40,0, 80,0)	0,00 (-60,0, 80,0)	0,00 (-40,0, 80,0)	0,00 (-40,0, 80,0)
95 % KI	5,26, 14,74	-13,03, 16,84	4,95, 13,96	4,12, 13,28
p-Wert ³	<0,0001	0,7929	<0,0001	0,0003
MMRM⁴				
n	110	21	129	131
LSM (95 % KI)	80,06 (75,42, 84,69)	62,40 (50,17, 74,62)	77,45 (73,04, 81,87)	77,18 (72,80, 81,57)
LSM (95 % KI) der Veränderung zu Baseline	10,06 (6,07, 14,05)	2,40 (-9,31, 14,10)	9,57 (5,76, 13,38)	8,83 (5,00, 12,65)
p-Wert	<0,0001	0,6860	<0,0001	<0,0001
BMN 270 Woche 156 – [Punkte]				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		48,00 (30,05)	46,15 (30,97)	48,00 (30,05)
Median (Spanne)		40,00 (0,0, 100,0)	40,00 (0,0, 100,0)	40,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	15	13	15
Mittelwert (SD)		-8,00 (31,89)	-3,08 (30,38)	-8,00 (31,89)
Median (Spanne)		0,00 (-60,0, 60,0)	0,00 (-40,0, 60,0)	0,00 (-60,0, 60,0)
95 % KI		-25,66, 9,66	-21,44, 15,28	-25,66, 9,66
p-Wert ³		0,3478	0,7214	0,3478

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
<p>Haemo-QoL-A: Lebensqualitätsfragebogen zur Hämophilie A (haemophilia quality of life-A), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, LSM: kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean), MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (mixed model for repeated measures), n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>⁴ Besuche bis zur Woche 104 wurden in das Modell einbezogen. Die LSM-Werte und die entsprechenden 95 %-KI und p-Werte stammen aus dem gemischten Modell mit dem Besuch (Baseline, Woche 4 usw.) als unabhängige Variable, welcher von dem Probanden wiederholt wurde.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.1.8, Tabelle 14.2.3.1.8.1</p>				

Eine Dimension des Haemo-QoL-Fragebogens untersucht den „Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten“ nach BMN 270-Infusion im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe.

In Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Veränderung des LSM zu Baseline durch BMN 270 in der mITT- (12,81; 95 % KI 9,01, 16,61, $p < 0,0001$), ITT- (12,29; 95 % KI 8,46, 16,11, $p < 0,0001$) und Rollover-Population (12,97; 95 % KI 8,98, 16,96, $p < 0,0001$) (Tabelle 4-92). Bei den direkt eingeschlossenen Patienten kann eine Veränderung des LSM zu Baseline von 8,70 (95 % KI -3,00, 20,41; $p = 0,1435$) festgestellt werden.

Nach zwei Studienjahren ist in der mITT- (9,57; 95 % KI 5,76, 13,38, $p < 0,0001$), ITT- (8,83; 95 % KI 5,00, 12,65, $p < 0,0001$) und in der Rollover-Population (10,06; 95 % KI 6,07, 14,05, $p < 0,0001$) ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber der FVIII-Prophylaxe vorhanden (Tabelle 4-92). Die Veränderung des LSM zu Baseline in der direkt eingeschlossenen Population beträgt 2,40 (95 % KI -9,31, 14,10; $p = 0,6860$).

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung des Haemo-QoL-A-Fragebogens, dass der „Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten“ durch die Behandlung mit BMN 270 statistisch signifikant gegenüber der FVIII-Therapie verbessert ist (Tabelle 4-92).

Studie 270-201: Dosiseskaltungsstudie (Datenschnitt vom 29.03.2022)

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Gesamtscore

Tabelle 4-93 und Abbildung 16 zeigen die Ergebnisse für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore.

Tabelle 4-93: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Gesamtscore (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201, Datenschnitt 29.03.2022, 6E13-Population)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Gesamtscore Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Mittelwert (SD)	71,90 (16,60)
Median (Spanne)	76,16 (53,7, 92,2)
BMN 270 Woche 16 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Gesamtscore Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Mittelwert (SD)	85,32 (12,97)
Median (Spanne)	84,71 (60,4, 98,2)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	13,42 (11,21)
Median (Spanne)	5,96 (4,2, 29,5)
95 % KI	3,04, 23,79
p-Wert	0,02
BMN 270 Woche 52 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Gesamtscore Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Mittelwert (SD)	81,55 (15,07)
Median (Spanne)	86,73 (58,9, 99,3)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	9,65 (12,73)
Median (Spanne)	7,02 (-5,0, 34,6)
95 % KI	-2,13, 21,42
p-Wert	0,09
BMN 270 Woche 104 (n/N= 5/7) – [Punkte]	
Gesamtscore Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Mittelwert (SD)	86,27 (13,19)
Median (Spanne)	93,05 (70,5, 99,2)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	19,09 (10,55)
Median (Spanne)	17,69 (6,9, 35,8)
95 % KI	5,99, 32,19
p-Wert (95 % KI)	0,02
BMN 270 Woche 156 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Gesamtscore Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Mittelwert (SD)	86,86 (14,90)

Studie 270-201		BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Median (Spanne)		91,86 (58,8, 99,2)
Änderung vs. Baseline		
Mittelwert (SD)		11,93 (11,79)
Median (Spanne)		6,70 (2,7, 32,6)
95 % KI		-0,45, 24,30
p-Wert		0,06
BMN 270 Woche 208 (n/N= 6/7) – [Punkte]		
Gesamtscore Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Mittelwert (SD)		83,54 (13,90)
Median (Spanne)		90,49 (61,3, 95,3)
Änderung vs. Baseline		
Mittelwert (SD)		8,88 (13,01)
Median (Spanne)		5,29 (-5,0, 31,9)
95 % KI		-4,77, 22,54
p-Wert		0,16
BMN 270 Woche 260 (n/N= 7/7) – [Punkte]		
Gesamtscore Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Mittelwert (SD)		82,16 (18,10)
Median (Spanne)		93,84 (55,7, 99,0)
Änderung vs. Baseline		
Mittelwert (SD)		10,26 (13,59)
Median (Spanne)		6,71 (-0,7, 37,5)
95 % KI		-2,31, 22,82
p-Wert		0,09
BMN 270 Woche 312 (n/N= 7/7) – [Punkte]		
Gesamtscore Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Mittelwert (SD)		78,68 (21,23)
Median (Spanne)		92,82 (45,6, 98,2)
Änderung vs. Baseline		
Mittelwert (SD)		6,78 (15,58)
Median (Spanne)		2,49 (-9,8, 36,9)
95 % KI		-7,64, 21,19
p-Wert (95 % KI)		0,29

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit/probability (zweiseitiger gepaarter t-Test vs. 0), SD: Standardabweichung (standard deviation), vg: Vektorgenome	
Es werden keine Imputationen zum Ersatz fehlender Werte vorgenommen. Angegeben ist der Mittelwert (SD). Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.	
Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.3.1	

Die Rücklaufquote der Fragebögen lag bei über 70 % über alle Analysezeitpunkte hinweg. Beginnend mit Woche 16 nach der Infusion zeigte sich ein Effekt zugunsten von BMN 270 in einer Dosis von 6E13 vg/kg KG gegenüber der Baseline, der zu Woche 16 (+13,42 Punkte, 95 % KI 3,04, 23,79, $p=0,02$) und zu Woche 104 (+19,09 Punkte, 95 % KI 5,99, 32,19, $p=0,002$) signifikant ist (Tabelle 4-93).

Abbildung 16 zeigt, dass BMN 270 in einer Dosis von 6E13 vg/kg KG langfristig stabil über sechs Jahre die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit schwerer Hämophilie A verbessert, gemessen anhand des Haemo-QoL-A-Gesamtscores.

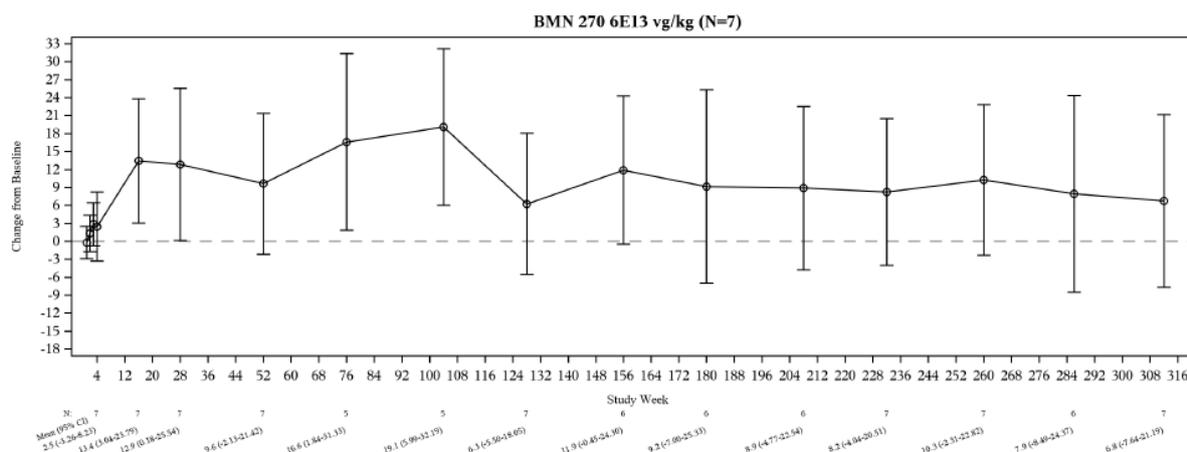


Abbildung 16: Haemo-QoL-A „Gesamtscore“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, N: Gesamtzahl. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Abbildung 14.2.3.1.1

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Körperliche Funktionsfähigkeit

Tabelle 4-94 und Abbildung 17 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“.

Tabelle 4-94: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Körperliche Funktionsfähigkeit (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	56,51 (20,08)
Median (Spanne)	64,44 (31,1, 84,4)
BMN 270 Woche 16 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	79,05 (16,77)
Median (Spanne)	82,22 (51,1, 97,8)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	22,54 (14,76)
Median (Spanne)	28,89 (0,0, 42,2)
95 % KI	8,88, 36,19
p-Wert	<0,01
BMN 270 Woche 52 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	63,49 (21,88)
Median (Spanne)	66,67 (37,8, 95,6)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	6,98 (15,94)
Median (Spanne)	8,89 (-15,6, 26,7)
95 % KI	-7,76, 21,73
p-Wert	0,29
BMN 270 Woche 104 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	80,37 (13,29)
Median (Spanne)	75,56 (64,4, 97,8)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	28,52 (15,10)
Median (Spanne)	32,22 (0,0, 42,2)
95 % KI	12,67, 44,36
p-Wert	p<0,01
BMN 270 Woche 156 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	77,41 (22,94)

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

Median (Spanne)	86,67 (42,2, 97,8)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	17,78 (20,17)
Median (Spanne)	18,89 (-8,9, 46,7)
95 % KI	-3,39, 38,95
p-Wert	0,08
BMN 270 Woche 208 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	66,35 (20,10)
Median (Spanne)	71,11 (40,0, 91,1)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	9,84 (18,41)
Median (Spanne)	11,11 (-24,4, 31,1)
95 % KI	-7,18, 26,87
p-Wert	0,21
BMN 270 Woche 260 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	71,11 (20,29)
Median (Spanne)	80,00 (46,7, 95,6)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	6,30 (23,41)
Median (Spanne)	5,56 (-22,2, 42,2)
95 % KI	-18,27, 30,86
p-Wert	0,54
BMN 270 Woche 312 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	67,62 (21,23)
Median (Spanne)	75,56 (37,8, 91,1)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	11,11 (19,67)
Median (Spanne)	6,67 (-15,6, 46,7)
95 % KI	-7,08, 29,30
p-Wert (95 % KI)	0,19
<p>kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit/probability (zweiseitiger gepaarter t-Test vs. 0), SD: Standardabweichung (standard deviation), vg: Vektorgenome</p> <p>Es werden keine Imputationen zum Ersatz fehlender Werte vorgenommen. Angegeben ist der Mittelwert (SD). Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.3.2</p>	

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug bei den Patienten der 6E13-Kohorte mehrheitlich 100 % und lag zu allen Untersuchungszeitpunkten oberhalb von 70 %. Die Ausgangswerte deuten darauf hin, dass die Patienten sich körperlich beeinträchtigt fühlen ($56,51 \pm 20,08$ Punkte von maximal 100 Punkten). Nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 zeigt sich ein durchgehend positiver Effekt zugunsten von BMN 270 bezogen auf den Ausgangswert, der über sechs Jahre anhält (Abbildung 17). Zu Woche 16 (+22,54 Punkte, SD 14,76, $p < 0,01$) und Woche 104 (+28,52 Punkte SD 15,10, $p < 0,01$) sind die mittleren Unterschiede auf einem Niveau von statistisch signifikant, wobei zu beachten ist, dass der Anstieg um fast 30 Punkte in Woche 104 beträchtlich ist (Tabelle 4-94). In der Studie 270-301 verbessern sich die körperlichen Fähigkeiten aus Sicht der Patienten ebenfalls, die Unterschiede bezogen auf den Ausgangswert sind jedoch nur moderat und zu keinem Zeitpunkt signifikant.

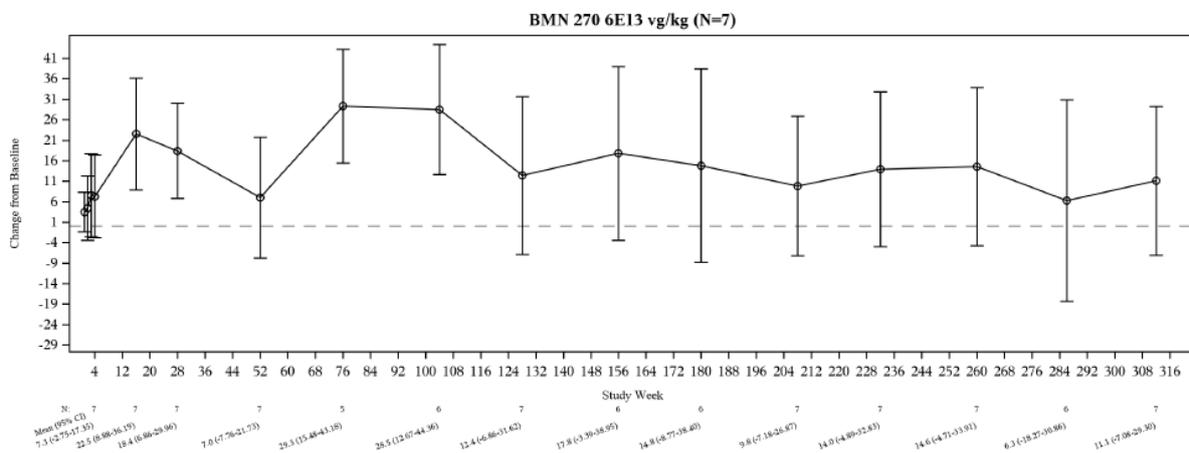


Abbildung 17: Haemo-QoL-A „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Abbildung 14.2.3.1.2

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Rollenfunktionsfähigkeit

Tabelle 4-95 und Abbildung 18 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Rollenfunktionsfähigkeit“.

Tabelle 4-95: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Rollenfunktionsfähigkeit (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Rollenfunktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	69,09 (22,54)
Median (Spanne)	74,55 (41,8, 100,0)
BMN 270 Woche 16 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Rollenfunktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	87,79 (12,32)
Median (Spanne)	90,91 (65,5, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	18,70 (17,34)
Median (Spanne)	14,55 (0,0, 49,1)
95 % KI	2,67, 34,73
p-Wert	0,03
BMN 270 Woche 52 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Rollenfunktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	83,90 (14,22)
Median (Spanne)	83,64 (61,8, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	14,81 (17,29)
Median (Spanne)	9,09 (-1,8, 41,8)
95 % KI	-1,19, 30,80
p-Wert (95 % KI)	0,06
BMN 270 Woche 104 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Rollenfunktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	87,88 (13,59)
Median (Spanne)	90,00 (63,6, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	22,73 (17,47)
Median (Spanne)	19,09 (0,0, 43,6)
95 % KI	4,40, 41,06
p-Wert	0,02
BMN 270 Woche 156 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Rollenfunktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	86,97 (12,46)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Median (Spanne)	88,18 (63,6, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	13,33 (15,02)
Median (Spanne)	12,73 (-3,6, 38,2)
95 % KI	-2,43, 29,10
p-Wert	0,08
BMN 270 Woche 208 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Rollenfunktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	83,06 (15,46)
Median (Spanne)	87,27 (57,8, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	13,97 (15,90)
Median (Spanne)	6,87 (0,0, 43,6)
95 % KI	-0,74, 28,68
p-Wert	0,06
BMN 270 Woche 260 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Rollenfunktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	84,68 (15,42)
Median (Spanne)	92,73 (58,2, 98,2)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	15,58 (16,29)
Median (Spanne)	9,09 (-1,8, 45,5)
95 % KI	0,52, 30,65
p-Wert	0,04
BMN 270 Woche 312 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Rollenfunktionsfähigkeit“	
Mittelwert (SD)	80,26 (19,02)
Median (Spanne)	90,91 (50,9, 98,2)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	11,17 (17,33)
Median (Spanne)	1,82 (-1,8, 45,5)
95 % KI	-4,86, 27,19
p-Wert	0,14

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit/probability (zweiseitiger gepaarter t-Test vs. 0), SD: Standardabweichung (standard deviation), vg: Vektorgenome	
Es werden keine Imputationen zum Ersatz fehlender Werte vorgenommen. Angegeben ist der Mittelwert (SD). Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.	
Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.3.3	

Die Rücklaufquote lag stets oberhalb von 70 % und erreichte meist 100 %. BMN 270 in einer Dosierung von 6E13 vg/kg KG steigerte die Rollenfunktionsfähigkeit der Patienten deutlich und teilweise signifikant über einen Zeitraum von sechs Jahren (Tabelle 4-94, Abbildung 18). Gemessen auf einer Skala von 0-100 nahm der Wert um maximal bis zu 25,83 (95 % KI: 1,33, 50,31) Punkte in Woche 76 zu (Abbildung 25). Der Effekt von 6E13 vg/kg KG BMN 270 ist auch nach sechs Jahren um mehr als 10 Punkte höher (besser) als zu Studienbeginn. Auch in der Studie 270-301 hat die Rollenfunktionsfähigkeit der Patienten nach der Infusion von BMN 270 zugenommen, die Effekte sind jedoch insgesamt nur mäßig ausgeprägt (Tabelle 4-94).

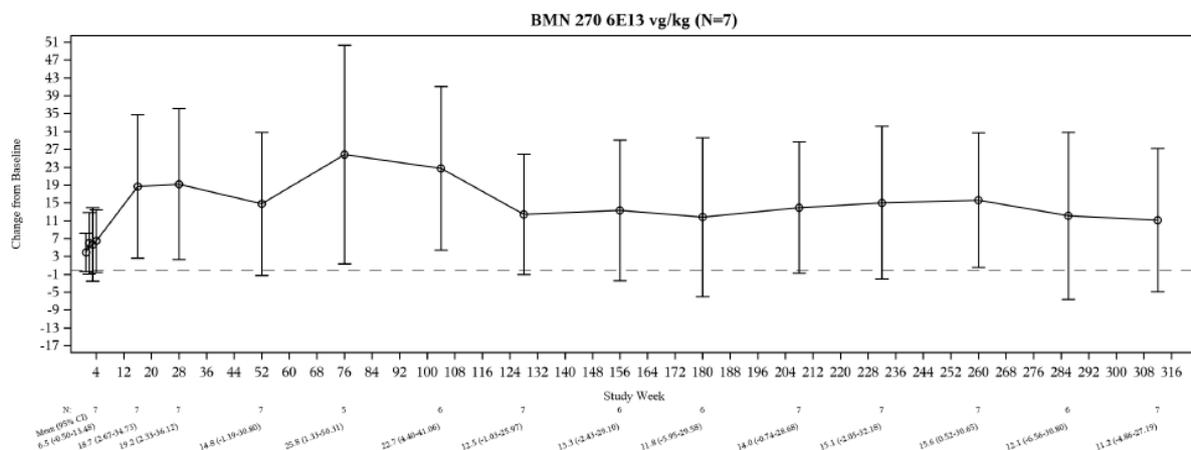


Abbildung 18: Haemo-QoL-A „Rollenfunktionsfähigkeit“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Abbildung 14.2.3.1.3

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Sorgen

Tabelle 4-96 und Abbildung 19 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Sorgen“.

Tabelle 4-96: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Sorgen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen“	
Mittelwert (SD)	72,00 (22,51)
Median (Spanne)	68,00 (36,0, 96,0)
BMN 270 Woche 16 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen“	
Mittelwert (SD)	86,29 (18,60)
Median (Spanne)	88,00 (48,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	14,29 (10,29)
Median (Spanne)	12,00 (4,0, 32,0)
95 % KI	4,77, 23,80
p-Wert	0,01
BMN 270 Woche 52 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen“	
Mittelwert (SD)	78,86 (24,95)
Median (Spanne)	88,00 (36,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	6,86 (14,18)
Median (Spanne)	4,00 (-8,0, 36,0)
95 % KI	-6,26, 19,97
p-Wert	0,25
BMN 270 Woche 104 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen“	
Mittelwert (SD)	86,17 (18,87)
Median (Spanne)	92,50 (52,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	18,17 (10,93)
Median (Spanne)	16,50 (4,0, 36,0)
95 % KI	6,70, 29,63
p-Wert	<0,01

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
BMN 270 Woche 156 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen“	
Mittelwert (SD)	87,33 (19,66)
Median (Spanne)	98,00 (52,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	12,67 (10,56)
Median (Spanne)	10,00 (-12,0, 36,0)
95 % KI	-9,54, 24,21
p-Wert	0,31
BMN 270 Woche 208 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen“	
Mittelwert (SD)	82,29 (24,21)
Median (Spanne)	96,00 (36,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	10,29 (13,63)
Median (Spanne)	4,00 (0,0, 36,0)
95 % KI	-2,32, 22,90
p-Wert	0,09
BMN 270 Woche 260 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen“	
Mittelwert (SD)	83,43 (26,58)
Median (Spanne)	100,00 (28,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	11,43 (13,94)
Median (Spanne)	12,00 (-8,0, 36,0)
95 % KI	-1,46, 24,32
p-Wert	0,07
BMN 270 Woche 312 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen“	
Mittelwert (SD)	79,43 (29,25)
Median (Spanne)	100,00 (24,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	7,43 (15,22)
Median (Spanne)	4,00 (-12,0, 36,0)
95 % KI	-6,65, 21,50
p-Wert (95 % KI)	0,24

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit/probability (zweiseitiger gepaarter t-Test vs. 0), SD: Standardabweichung (standard deviation), vg: Vektorgenome	
Es werden keine Imputationen zum Ersatz fehlender Werte vorgenommen. Angegeben ist der Mittelwert (SD). Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.	
Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.3.4	

Die Rücklaufquoten lagen durchgängig bei über 70 %. Nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 fühlten sich die Patienten weniger durch Sorgen belastet als zu Beginn der Studie (Abbildung 19) und der Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert erreicht in Woche 16, 28, 104 und 156 das Signifikanzniveau. Die Zunahme (Verbesserung) gegenüber dem Ausgangswert war in Woche 104 mit 18,17 (95 % KI 6,70, 29,63, $p < 0,01$) Punkten auf einer Skala von 0-100 Punkten am deutlichsten (Tabelle 4-96).

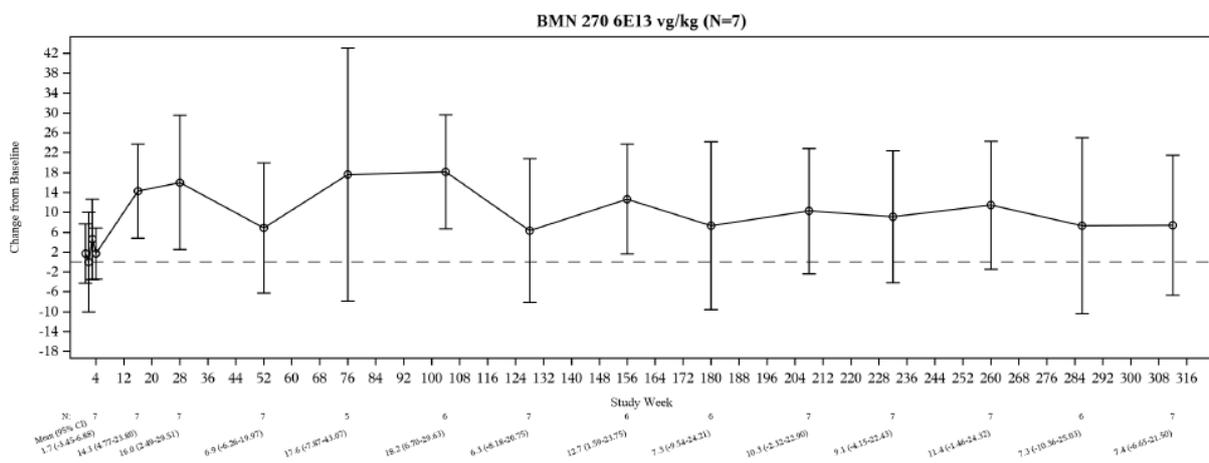


Abbildung 19: Haemo-QoL-A „Sorgen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Abbildung 14.2.3.1.4

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Konsequenzen von Blutungen

Tabelle 4-97 und Abbildung 20 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Konsequenzen von Blutungen“.

Tabelle 4-97: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie – Konsequenzen von Blutungen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201, Datenschnitt 29.03.2022, 6E13-Population)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Konsequenzen von Blutungen“	
Mittelwert (SD)	77,14 (17,22)
Median (Spanne)	74,29 (57,1, 100,0)
BMN 270 Woche 16 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Konsequenzen von Blutungen“	
Mittelwert (SD)	87,35 (8,86)
Median (Spanne)	88,57 (71,4, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	10,20 (16,81)
Median (Spanne)	5,71 (-14,3, 31,4)
95 % KI	-5,34, 25,75
p-Wert	0,16
BMN 270 Woche 52 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Konsequenzen von Blutungen“	
Mittelwert (SD)	87,35 (14,27)
Median (Spanne)	94,29 (65,7, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	10,20 (18,73)
Median (Spanne)	8,57 (-11,4, 40,0)
95 % KI	-7,11, 27,52
p-Wert	0,20
BMN 270 Woche 104 (n/N= 5/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Konsequenzen von Blutungen“	
Mittelwert (SD)	94,86 (5,50)
Median (Spanne)	97,14 (85,7, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	25,71 (12,78)
Median (Spanne)	25,71 (8,6, 42,9)
95 % KI	9,85, 41,58
p-Wert	0,01

BMN 270 Woche 156 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Konsequenzen von Blutungen“	
Mittelwert (SD)	90,00 (11,39)
Median (Spanne)	95,71 (68,6, 97,1)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	10,00 (16,24)
Median (Spanne)	4,29 (-5,7, 31,4)
95 % KI	-7,04, 27,04
p-Wert	0,19
BMN 270 Woche 208 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Konsequenzen von Blutungen“	
Mittelwert (SD)	84,90 (19,29)
Median (Spanne)	94,29 (51,4, 97,1)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	7,76 (19,43)
Median (Spanne)	2,86 (-11,4, 37,1)
95 % KI	-10,21, 25,72
p-Wert	0,33
BMN 270 Woche 260 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Konsequenzen von Blutungen“	
Mittelwert (SD)	86,12 (18,47)
Median (Spanne)	97,14 (51,4, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	8,98 (20,30)
Median (Spanne)	5,71 (-14,3, 40,0)
95 % KI	-9,79, 27,75
p-Wert	0,29
BMN 270 Woche 312 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Konsequenzen von Blutungen“	
Mittelwert (SD)	82,86 (21,63)
Median (Spanne)	97,14 (51,4, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	5,71 (23,79)
Median (Spanne)	5,71 (-20,0, 40,0)
95 % KI	-16,29, 27,72
p-Wert (95 % KI)	0,55

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit/probability (zweiseitiger gepaarter t-Test vs. 0), SD: Standardabweichung (standard deviation), vg: Vektorgenome

Es werden keine Imputationen zum Ersatz fehlender Werte vorgenommen. Angegeben ist der Mittelwert (SD). Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.3.4

Die Rücklaufquote lag zu allen Zeitpunkten über 70 %. Nach der Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 fühlten sich die Patienten bis zum vierten Studienjahr durchgängig weniger durch Konsequenzen von Blutungen belastet als zuvor (Abbildung 20). Gemessen auf einer Skala von 0-100 besserte sich der Wert statistisch signifikant um maximal 25,71 (95 % KI 9,85, 41,58, $p=0,01$) Punkte zu Woche 104 (Tabelle 4-97).

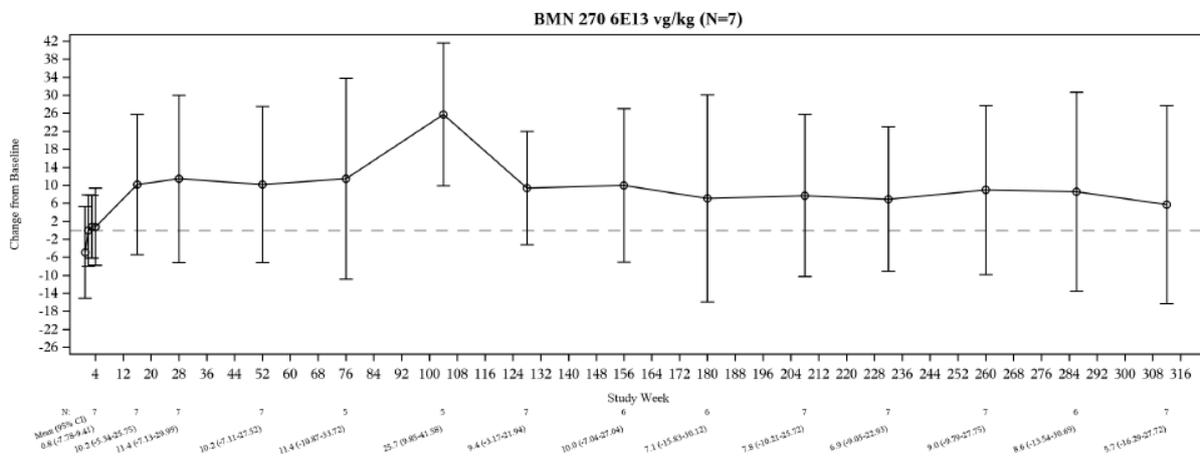


Abbildung 20: Haemo-QoL-A „Konsequenzen von Blutungen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64], 6E13-Population)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Abbildung 14.2.3.1.5

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Emotionale Auswirkungen

Tabelle 4-98 und Abbildung 21 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Emotionale Auswirkungen“.

Tabelle 4-98: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Emotionale Auswirkungen (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Emotionale Auswirkungen“	
Mittelwert (SD)	72,86 (18,70)
Median (Spanne)	73,33 (46,7, 100,0)
BMN 270 Woche 16 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Emotionale Auswirkungen“	
Mittelwert (SD)	81,90 (14,38)
Median (Spanne)	83,33 (60,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	9,05 (11,97)
Median (Spanne)	6,67 (0,0, 33,3)
95 % KI	-2,03, 20,12
p-Wert	0,09
BMN 270 Woche 52 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Emotionale Auswirkungen“	
Mittelwert (SD)	84,29 (11,66)
Median (Spanne)	83,33 (70,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	11,43 (18,14)
Median (Spanne)	10,00 (-6,7, 50,0)
95 % KI	-5,35, 28,21
p-Wert	0,15
BMN 270 Woche 104 (n/N= 5/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Emotionale Auswirkungen“	
Mittelwert (SD)	84,67 (12,61)
Median (Spanne)	90,00 (70,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	16,67 (16,16)
Median (Spanne)	13,33 (0,0, 43,3)
95 % KI	-3,40, 36,73
p-Wert	0,08
BMN 270 Woche 156 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Emotionale Auswirkungen“	
Mittelwert (SD)	86,11 (16,92)

Median (Spanne)	93,33 (53,3, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	11,11 (15,73)
Median (Spanne)	8,33 (-6,7, 36,7)
95 % KI	-5,40, 27,62
p-Wert	0,14
BMN 270 Woche 208 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Emotionale Auswirkungen“	
Mittelwert (SD)	72,38 (14,87)
Median (Spanne)	83,33 (53,3, 86,7)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	-0,48 (21,47)
Median (Spanne)	-3,33 (-30,0, 36,7)
95 % KI	-20,33, 19,38
p-Wert	0,96
BMN 270 Woche 260 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Emotionale Auswirkungen“	
Mittelwert (SD)	81,90 (16,20)
Median (Spanne)	86,67 (63,3, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	9,05 (20,34)
Median (Spanne)	3,33 (-20,0, 43,3)
95 % KI	-9,76, 27,86
p-Wert	0,28
BMN 270 Woche 312 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Emotionale Auswirkungen“	
Mittelwert (SD)	78,10 (18,84)
Median (Spanne)	83,33 (46,7, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	5,24 (19,04)
Median (Spanne)	0,00 (-13,3, 40,0)
95 % KI	-12,37, 22,85
p-Wert	0,49
<p>kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit/probability (zweiseitiger gepaarter t-Test vs. 0), SD: Standardabweichung (standard deviation), vg: Vektorgenome</p> <p>Es werden keine Imputationen zum Ersatz fehlender Werte vorgenommen. Angegeben ist der Mittelwert (SD). Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.3.4</p>	

Die Rücklaufquote war durchgängig hoch bei über 70 %. Nach der Infusion von BMN 270 in einer Dosierung von 6E13 vg/kg KG zeigt sich ein Trend für einen Effekt auf die emotionalen Auswirkungen der Patienten zugunsten von BMN 270 (Abbildung 21), der allerdings über die verschiedenen Analysezeitpunkte hinweg nicht konsistent ist. Maximal verbesserte sich der Wert bezogen auf den Ausgangswert um 16,67 (95 % KI -3,40, 36,73, p=0,08) Punkte in Woche 104 (Tabelle 4-98).

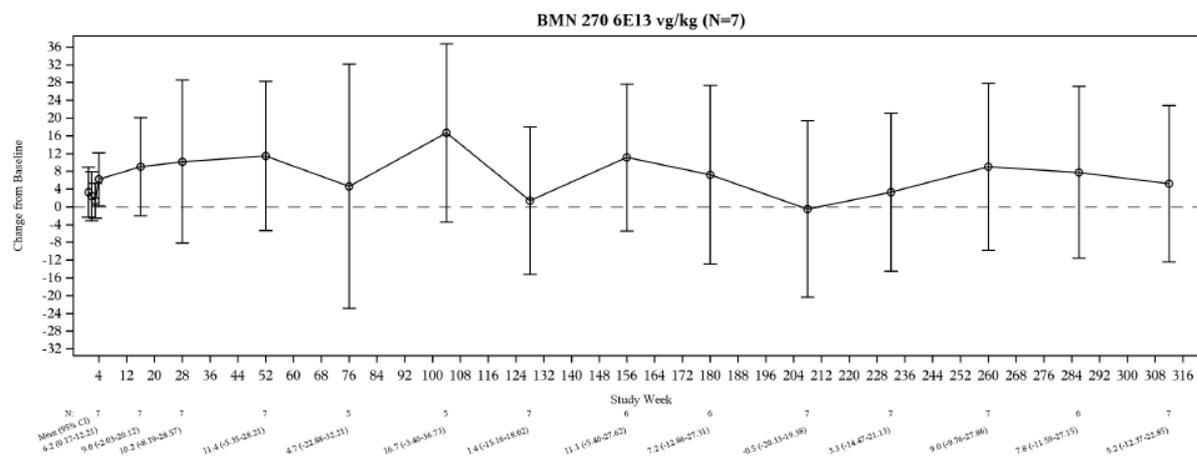


Abbildung 21: Haemo-QoL-A „emotionale Auswirkungen“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Abbildung 14.2.3.1.6

Haemo-QoL-A-Fragebogen: Sorgen hinsichtlich der Behandlung

Tabelle 4-99 und Abbildung 22 zeigen die Auswertungen der auswertbaren Fragebögen der Subskala „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“.

Tabelle 4-99: Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Haemo-QoL-A“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vorthherapie – Sorgen hinsichtlich der Behandlung (Spanne 0 – 100 Punkte) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
Baseline (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“	
Mittelwert (SD)	83,81 (15,80)
Median (Spanne)	86,67 (60,0, 100,0)

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
BMN 270 Woche 16 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“	
Mittelwert (SD)	89,52 (16,27)
Median (Spanne)	100,00 (60,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	5,71 (16,07)
Median (Spanne)	6,67 (-20,0, 33,3)
95 % KI	-9,15, 20,58
p-Wert	0,38
BMN 270 Woche 52 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“	
Mittelwert (SD)	91,43 (10,69)
Median (Spanne)	93,33 (73,3, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	7,62 (10,49)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 26,7)
95 % KI	-2,08, 17,32
p-Wert	0,10
BMN 270 Woche 104 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“	
Mittelwert (SD)	84,44 (22,57)
Median (Spanne)	96,67 (46,7, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	3,33 (19,21)
Median (Spanne)	3,33 (-20,0, 33,3)
95 % KI	-16,82, 23,49
p-Wert	0,69
BMN 270 Woche 156 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“	
Mittelwert (SD)	93,33 (11,16)
Median (Spanne)	100,00 (81,63, 105,04)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	6,67 (11,93)
Median (Spanne)	3,33 (-6,7, 26,7)
95 % KI	-5,85, 19,18
p-Wert	0,23

Studie 270-201	BMN 270 6E13 vg/kg KG (N=7)
BMN 270 Woche 208 (n/N= 6/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“	
Mittelwert (SD)	90,00 (15,63)
Median (Spanne)	96,67 (60,0, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	5,56 (11,48)
Median (Spanne)	3,33 (-6,7, 26,7)
95 % KI	-6,49, 17,61
p-Wert	0,29
BMN 270 Woche 260 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“	
Mittelwert (SD)	85,71 (21,23)
Median (Spanne)	100,00 (46,7, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	1,90 (15,74)
Median (Spanne)	0,00 (-20,0, 26,7)
95 % KI	-12,65, 16,46
p-Wert	0,76
BMN 270 Woche 312 (n/N= 7/7) – [Punkte]	
Punktzahl „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“	
Mittelwert (SD)	83,81 (22,40)
Median (Spanne)	100,00 (46,7, 100,0)
Änderung vs. Baseline	
Mittelwert (SD)	0,00 (15,40)
Median (Spanne)	0,00 (-20,0, 20,0)
95 % KI	-14,24, 14,24
p-Wert	1,00
<p>kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit/probability (zweiseitiger gepaarter t-Test vs. 0), SD: Standardabweichung (standard deviation), vg: Vektorgenome</p> <p>Es werden keine Imputationen zum Ersatz fehlender Werte vorgenommen. Angegeben ist der Mittelwert (SD). Die Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler liegen für den Endpunkt nicht vor.</p> <p>Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.2.3.7</p>	

Die Mehrzahl der Patienten (über 70 %) hat die Fragen zu den Sorgen hinsichtlich der Behandlung beantwortet. Bei den Patienten der 6E13-Kohorte schwankte die Einstellung gegenüber ihrer Behandlung im Studienverlauf; zeitweise fühlten sich die Patienten hinsichtlich ihrer Therapie weniger, zeitweise aber auch durch mehr Sorgen belastet (Abbildung 22). Allerdings ist der Unterschied relativ zum Ausgangswert zu keinem

Zeitpunkt signifikant (Tabelle 4-99). Möglicherweise sind die initial negativen Werte bei den Patienten der 6E13-Kohorte dadurch erklärbar, dass es sich bei BMN 270 um eine Gentherapie handelt, deren Effekt verzögert eintritt, und zudem um die erste Studie bei Menschen.

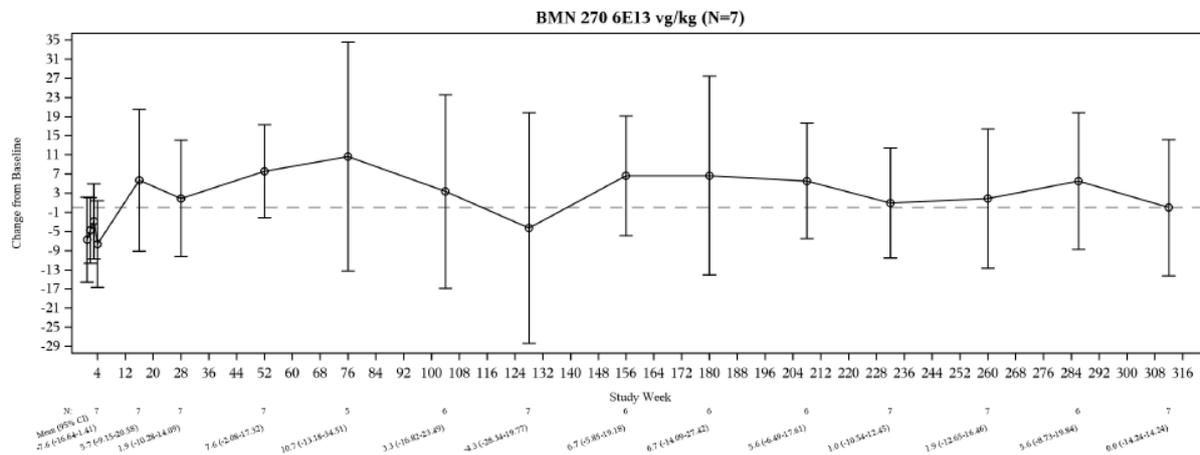


Abbildung 22: Haemo-QoL-A „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ (Spanne 0 – 100 Punkte) – Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270 im Studienverlauf (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtzahl. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen 95 % KIs.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Abbildung 14.2.3.1.7

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der Haemo-QoL-Fragebogen wird in Deutschland eingesetzt, um die Lebensqualität von Hämophilie-Patienten per App zu erfassen [93]. Des Weiteren wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung des Haemo-QoL-A-Fragebogens

In den Studien 270-301 und 270-201 wurde die Lebensqualität der Patienten mittels des etablierten und patientenrelevanten Fragebogens Haemo-QoL-A erhoben. Dieser Fragebogen ist ein valides und geeignetes Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie A. Bei Männern mit schwerer Hämophilie A wurden unter Einsatz verteilungsbasierter Methoden minimal klinisch relevante Unterschiede (MID) von 5-7 bzw. 6-9 Punkten für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore bzw. die körperliche Funktionsfähigkeit berechnet [19].

Der Haemo-QoL-A Gesamtscore zeigt in der ITT-Population statistisch signifikante Veränderungen des LSM im Vergleich zu Baseline beginnend ab Woche 4 (+2,99 Punkte, 95 % KI 1,39, 4,60, $p=0,0003$). In Woche 52 (+6,36 Punkte, 95 % KI 4,75, 7,97, $p<0,0001$) und Woche 104 (+6,94 Punkte, 95 % KI 5,34, 8,55, $p<0,0001$) wird eine statistisch signifikante und klinisch relevante Veränderung des LSMs im Vergleich zu Baseline verzeichnet, die die berichtete MID übersteigt. Der positive, statistisch signifikante Behandlungseffekt von BMN 270 spiegelt sich ebenfalls in den Subdomänen wider. Die Ergebnisse werden durch die Analysen der mITT- und Rollover-Population, sowie der direkt eingeschlossenen Patienten von Studie 270-301 und durch Studie 270-201 bestätigt.

Auf Basis der Ergebnisse der Studien 270-301 und 270-201 scheint BMN 270 die gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen untersuchten Dimensionen positiv zu beeinflussen. Die Werte liegen nach der Infusion von BMN 270 in beiden Studien fast ausschließlich oberhalb des Ausgangswerts und teilweise in einem Bereich, der häufig klinisch relevant ist [15].

4.3.2.3.3.9 Verträglichkeit und Sicherheit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit und Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
270-301	<p><u>Definition von UEs</u></p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige Ereignis in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung des Prüfpräparates, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang besteht oder nicht.</p> <p>UEs sind in der Studie 270-301 wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verschlimmerung einer chronischen oder intermittierend auftretenden Vorerkrankung - Jedes nach der Behandlung mit dem Prüfpräparat erstmals beobachtete oder diagnostizierte Ereignis, auch wenn dieses unter Umständen schon vor Studienbeginn vorgelegen hat - Verdacht auf eine Arzneimittel-Wechselwirkung <p>Klinisch signifikante Laborabweichungen gelten als UE, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begleitende klinische Symptome vorhanden - Änderung der Begleitmedikation erforderlich - Vermutete Erkrankung und/oder Organtoxizität - Akutmaßnahmen erforderlich <p>Schwerwiegende sowie CTCAE-Grad 3-4 Abweichungen von Laborparametern und EOSI sind als UE zu dokumentieren. Ein Abfall der FVIII-Aktivität wird nicht als UE gewertet, es sei denn, es liegen Begleitsymptome vor (z. B. verstärkte Blutungen).</p> <p>Fortbestehende UEs (>7 Tage) werden einmalig als UE dokumentiert, es sei denn, das UE verschlimmert sich im Verlauf der Studie. Tritt ein UE wiederholt auf, gilt jedes einzelne Ereignis als UE.</p> <p>Im Prüfplan sind Kriterien festgelegt, wie die Kausalität von UEs zu bewerten ist.</p> <p>Die UEs werden gemäß „Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung“ (MedDRA Version 20.1) kodiert und elektronisch erfasst.</p> <p><u>Nicht als UE gelten folgende Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jede mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehende klinisch relevante Laborabweichung oder anderweitig auffälliger Befund, ausgenommen diese(r) ist nach Einschätzung des Prüfarztes schwerwiegender als zu erwarten ist - Die untersuchte Erkrankung/Störung einschließlich deren zu erwartendem Fortschreiten, Krankheitszeichen oder Symptome, es sei denn, sie ist schwerwiegender als erwartet. - UE bedingt durch einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff (z. B. Endoskopie, Appendektomie) - Krankenhausaufenthalt aufgrund eines chirurgischen Eingriffs bei Vorerkrankung, vorausgesetzt, der Zustand verschlechtert sich nicht - Kein unerwünschtes medizinisches Ereignis aufgetreten ist (Krankenhausaufenthalt aus sozialen oder Bequemlichkeitsgründen). - Zu erwartende tagesabhängige Schwankungen einer bereits zu Studienbeginn bekannten Vorerkrankung oder Bedingung, es sei denn, der Zustand verschlechtert sich <p>Für den Fall, dass ein UE infolge eines anderen UEs auftritt, ist nur das ursächliche UE zu benennen (z. B. Dehydrierung infolge von Diarrhö). Ausgenommen davon sind klinisch signifikante UEs wie z. B. Nierenversagen infolge schwerer Blutungen.</p> <p><u>Blutungsereignisse</u></p> <p>Blutungsereignisse oder vermutete Blutungen sind nicht als UE zu melden, ausgenommen schwerwiegende Blutungsereignisse, die als SUE zu dokumentieren sind.</p>

Schweregrad der UEs

Der Prüfarzt bewertet den Schweregrad der UEs gemäß der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ des „National Cancer Instituts“ (NCI CTCAE Version 4.03). Für den Fall, dass kein CTCAE-Term vorliegt, wird der Schweregrad anhand der allgemeinen CTCAE-Kriterien bewertet:

Grad	Beschreibung	
1	Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.	
2	Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des alltäglichen Lebens ¹	
3	Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des alltäglichen Lebens ²	
4	Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.	Grad 4 und 5 UEs sind immer als SUE zu melden.
5	Tod im Zusammenhang mit UE	

¹ Instrumentelle Aktivitäten des alltäglichen Lebens sind: Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld, etc.

² Selbstversorgende Aktivitäten des alltäglichen Lebens sind: Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und keine Bettlägerigkeit.

Schwerwiegende UEs (SUEs)

SUEs sind entsprechend der GCP-Verordnung definiert. Der Prüfplan spezifiziert die Bedingungen, unter welchen ein Krankenhausaufenthalt nicht als SUE zu berichten ist:

- Aufenthalte zur Messung von Wirksamkeitsendpunkten
- Diagnostische oder chirurgische Maßnahmen in Zusammenhang mit Vorerkrankungen, vorausgesetzt, der Zustand hat sich nicht verschlechtert
- Setzen eines i.v.-Katheters, um das Prüfpräparat oder FVIII-Ersatztherapien zu verabreichen
- Stationäre Aufenthalte im Zusammenhang mit regulären Hämophilie-Behandlungen (Prüfpräparat oder Andere)
- Komplikationen während eines Krankenhausaufenthalts stellen UEs dar und SUEs für den Fall, dass sich der stationäre Aufenthalt dadurch verlängert
- Krankenhausaufenthalte in Zusammenhang mit den Infusionen sind nicht als SUE zu werten, wenn nicht gleichzeitig auch ein UE auftritt.

Schwangerschaften der Partnerin eines Studienteilnehmers werden elektronisch dokumentiert. Jeder Schwangerschaftsabbruch gilt als SUE, unabhängig von der Ursache.

EOSI

Folgende UEs sind im Prüfplan und Interim-Analyseplan als EOSI definiert:

EOSI	Suchkriterien gemäß MedDRA
Transaminitis	<p>ALT erhöht (PT „Alaninaminotransferase erhöht“ berichtet als EOSI)</p> <p>AEs die Leberfunktion betreffend (MedDRA high-level Term „Leberfunktionsstörungen“)</p> <p>Möglicher Fall von Hy`s Law (Arzneimittelbedingter Leberschaden):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALT oder AST mindestens 3-Fach über dem Normbereich und Bilirubin gesamt mehr als 2-Fach über dem Normbereich - ALT/AST und Gesamtbilirubin müssen an dem gleichen Tag gemessen werden.
Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion, Überempfindlichkeit, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen	<p>Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion sind als UEs definiert, wenn sie während oder innerhalb von 48 Stunden nach der BMN 270-Infusion auftreten.</p> <p>Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (MedDRA SMQ „Überempfindlichkeit“, eng gefasste Abfrage),</p> <p>Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (MedDRA SMQ-Algorithmus „Anaphylaktische Reaktionen“)</p>
Thromboembolische Ereignisse	<p>Embolische und thromboembolische Ereignisse (SMQ) über die gesamte Studiendauer</p> <p>Verdacht auf thromboembolisches Ereignis (diverse PTs sind vordefiniert) bei FVIII-Spiegeln oberhalb von 150 IE/dl</p>
Anti-FVIII neutralisierende Antikörper	<p>FVIII-Hemmkörper werden mittels Bethesda-Assay modifiziert nach Nijmegen gemessen (MedDRA PT „Antikörper gegen Faktor VIII positiv“)</p>

Die Leberfunktion wird bei jeder Visite kontrolliert (Alkalische Phosphatase, ALT, AST, Bilirubin direkt und gesamt, Gamma-Glutamyltransferase und Laktatdehydrogenase) und der Prüfplan enthält genaue Vorgaben, wie im Falle erhöhter AST-Werte vorzugehen ist.

Sicherheitsrelevante Änderungen des Prüfplans

Gültig ab Amendment 3 (24. August 2018) sind Patienten mit HIV und erhöhten Leberwerten (mehr als 1,25-Fach über dem Normbereich) von der Studie ausgeschlossen und potenziell lebertoxische Begleitmedikationen verboten. Zusätzlich wurden die Bedingungen gelockert, unter welchen Corticosteroide therapeutisch eingesetzt werden dürfen (ALT über dem Normbereich und 2-Fach höher bezogen auf den Ausgangswert). Es gibt Hinweise aus der Literatur, dass Corticosteroide die hepatischen Effekte von AAV-Gentherapien bei Hämophilie-Patienten abschwächen [59].

Nach Auftreten von einzelnen schweren Infusionsreaktionen in Zusammenhang mit BMN 270 wurden zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen eingeleitet, u. a. wurde die Infusionsrate von BMN 270 von anfänglich 4 ml/min auf 1 ml/min reduziert. Bei Auftreten von Infusionsreaktionen kann es erforderlich sein, die Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsrate anzupassen. Seit Inkrafttreten von Amendment 2 des Prüfplans dürfen Anti-Histaminika, fiebersenkende Mittel und/oder Corticosteroide im Bedarfsfall prophylaktisch vor Neustart der Infusionen eingesetzt werden (Amendment 2 vom 28. Juni 2018).

Berichtszeitraum: Vor der Infusion von BMN 270 werden lediglich solche SUEs dokumentiert, die mit studienspezifischen Maßnahmen in Zusammenhang stehen. Ab dem Zeitpunkt der Infusion von BMN 270 werden alle UEs und SUEs über etwa fünf Jahre oder bis zum Studienabbruch dokumentiert, je nachdem, welches Ereignis zuletzt eintritt. Nach Studienende sind die Prüfarzte angehalten, dem Sponsor jedes möglicherweise mit BMN 270 in Zusammenhang stehende SUE sowie jeden Fall von Krebs oder angeborenen Fehlbildung bei einem Kind eines Studienteilnehmers, das während der Studie gezeugt wurde, zu melden, sobald der Prüfarzt davon Kenntnis erhält.

Fehlende oder teilweise fehlende Angaben zu UEs werden konservativ gehandhabt und im Zweifel die längst mögliche Dauer für ein UE angenommen.

Proben zur Messung von FVIII-Hemmkörpern werden zur Screening-Visite (falls zutreffend 2. Screening-Visite), Baseline, wöchentlich bis zu Woche 40 und anschließend in zweiwöchigen Abständen bis zur Woche 52 genommen. Im zweiten Jahr werden die Proben alle vier Wochen und 3. bis 5. Jahr alle sechs Wochen sowie jeweils zum Jahresende entnommen. Der Anti-hFVIII-Titer wird zur Screening-Visite (falls zutreffend 2. Screening-Visite), Baseline, vierwöchig beginnend mit Woche 4 bis Woche 24, in Woche 26 und 32 und vierwöchig bis Woche 52 bestimmt. Anschließend wird der Wert alle 12 Wochen und jeweils zum Jahresende gemessen. Beginnend mit dem 2. Studienjahr haben Therapieversager die Möglichkeit, die Anzahl der Visiten zu reduzieren.

Die Daten zur Sicherheit werden für die mITT-, ITT- und „Rollover“-Population sowie alle behandelten Patienten dargestellt. Es werden nur diejenigen UEs dargestellt, die während oder nach der Infusion von BMN 270 aufgetreten sind.

Für die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit von BMN 270 werden folgende UEs/Endpunkte dargestellt:

- Inzidenz aller UEs
- UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind
- UEs getrennt nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind
- Inzidenz von UEs getrennt nach Schwere (Grad 1, 2, 3, ≥ 3 , 4, 5)
- Inzidenz von Grad ≥ 3 UEs
- Grad ≥ 3 UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind
- Grad ≥ 3 UEs getrennt nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind
- Inzidenz von SUEs
- SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind
- SUEs getrennt nach SOC, die bei mindestens 5 % aufgetreten sind
- Inzidenz von UEs, die zum Studienabbruch führen und Dosisanpassungen
- Inzidenz von UEs von besonderem Interesse (EOSI, „events of special interest“)
- Patienten mit gegen hFVIII gerichteten Antikörpern
- Patienten mit AAV5-Antikörpern (deskriptiv)

270-201	<p>Die Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte einschließlich Definitionen der EOSI stimmt mit der Studie 270-301 im Wesentlichen überein. UEs sind in der Studie 270-201 wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Im Studienverlauf neu auftretende UEs - Verschlimmerung einer Vorerkrankung hinsichtlich Schwere oder Häufigkeit aus Sicht des Prüfarztes - Komplikationen bedingt durch studienspezifische Maßnahmen (z. B. UEs während der Screening-Untersuchungen) <p>Der Prüfplan enthält keine Ausnahmeregelungen für bestimmte Ereignisse, die nicht als UE zu bewerten sind, wie z. B. Laborabweichungen bedingt durch die Grunderkrankung. Ausgenommen davon sind abfallende FVIII-Werte, die nur dann als UE zu berichten sind, wenn sich gleichzeitig die Symptomatik verschlechtert. Die Bedingungen, unter welchen Krankenhausaufenthalte nicht als SUE zu bewerten sind, sind in der Studie 270-201 etwas enger gefasst als in der Studie 270-301:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aufenthalte zur Messung von Wirksamkeitsendpunkten - Diagnostische oder chirurgische Maßnahmen in Zusammenhang mit Vorerkrankungen, vorausgesetzt, der Zustand hat sich nicht verschlechtert - Setzen eines i.v.-Katheters, um das Prüfpräparat oder FVIII-Ersatztherapien zu verabreichen
---------	--

- Stationäre Aufenthalte im Zusammenhang mit regulären Hämophilie-Behandlungen (Prüfpräparat oder Andere)

Übereinstimmend mit der Studie 270-301 wird die Schwere der UEs anhand der CTCAE-Kriterien bewertet und falls diese nicht vorliegen, mithilfe der allgemeinen CTCAE-Kriterien wie oben beschrieben. Wie auch in der Studie 270-01 sind nur schwerwiegende Blutungsereignisse als UE berichten. Die Leberfunktion wird auch in der Studie 270-201 engmaschig überwacht.

Sicherheitsrelevante Änderungen des Prüfplans

Amendment 3 des Prüfplans (06.11.2015) legt fest, dass die Patienten prophylaktisch mit Corticosteroiden behandelt werden, sollte bei einem Patienten der ALT-Wert auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts ansteigen. Dies war bei dem ersten Patienten der 6E13-Gruppe der Fall, sodass alle nachfolgenden Patienten prophylaktisch Corticosteroide erhielten. Mit Inkrafttreten von Amendment 4 (02.11.2016) entfiel diese Verpflichtung wieder, da der vermutete Zusammenhang zwischen leicht erhöhten ALT-Werten im oberen Normbereich oder geringfügig darüber und abfallender FVIII-Expression nicht bestätigt werden konnte. Der Grenzwert, ab dem Corticosteroide eingesetzt werden können, wurde von 1,5-Fach bezogen auf den Ausgangswert in 1,5-Fach über Normal geändert.

Berichtszeitraum: Wie in der Studie 270-301 sind vor der Infusion von BMN 270 nur diejenigen UEs als SUEs zu melden, die aus studienspezifischen Maßnahmen resultieren. Der Berichtszeitraum beginnt mit der Infusion von BMN 270 und die Patienten werden über etwa fünf Jahre oder bis zum Studienabbruch nachbeobachtet, je nachdem, welches Ereignis zuletzt eintritt. UEs nach Studienende werden wie oben beschrieben gehandhabt.

Die FVIII-Hemmkörper werden zur Screening-Visite, falls zutreffend, zweiten Screening-Visite und beginnend mit dem vierten Studientag zu jeder Visite bis zur 52-ten Woche gemessen. Zwischen dem zweiten und fünften Studienjahr erfolgt die Bestimmung vierteljährlich. Die Anti-hFVIII-Titer werden zur Screening-Visite, vierwöchig zwischen der vierten und 20igsten Woche, dann 8-wöchig bis zur 36igsten Woche, in Woche 44 und 52 sowie vierteljährlich zwischen dem zweiten und fünften Studienjahr gemessen.

Es werden die oben angegebenen Endpunkte berichtet. Die Auswertungen beziehen sich auf alle behandelten Patienten, die BMN270 in einer Dosierung von 6E13 vg/kg KG erhalten haben. Auf die Darstellung der niedrigeren, nicht zugelassenen BMN 270-Dosen mit jeweils einen Patienten sowie aller behandelten Patienten wird verzichtet.

AAV: Adeno-assoziiertes Virus, ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, EOSI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, hFVIII: Humaner Gerinnungsfaktor VIII, HLT: Begriff hoher Ebene (high level term), ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities), mITT: Modifiziertes Intention-to-treat, NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NIAID/FAAN: National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (standardised MedDRA query), UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Verträglichkeit und Sicherheit“ - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)	Entfällt ¹	nein	ja	ja	nein	Entfällt ¹
270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)	Entfällt ¹	nein	nein	ja	nein	Entfällt ¹
¹ Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.						

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

Von der Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Studie wird für den Endpunkt „Verträglichkeit und Sicherheit“ nicht abgewichen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Ausgenommen davon sind schwere UEs und SUEs, für die klare Definitionen vorliegen und die aufgrund ihrer Schwere vermutlich nicht durch das offene Design der Studie verzerrt werden.

Alle mit BMN 270 behandelten Patienten wurden in die Sicherheits-Analysen eingeschlossen und es werden die Ergebnisse aller behandelten Patienten dargestellt.

Studie 270-201: Dosisesskalationsstudie (Datenschnitt 29.03.2022)

Die obige Einschätzung trifft auch auf die Studie 270-201 zu.

Es werden die Ergebnisse aller mit 6E13 vg/kg KG BMN Behandelten dargestellt.

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

Die Darstellung erfolgt gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien, soweit die vorliegenden Auswertungen dies zulassen.

Studie 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)*Gesamtinzidenz der UEs*

Tabelle 4-102 zeigt eine Übersicht über die in Studie 270-301 aufgetretenen UEs. Die Rate der UEs pro Personenjahr wird zusätzlich in Tabelle 4-103 dargestellt.

Tabelle 4-102: Überblick der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Population	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UEs)				
Mindestens ein UE	112 (100,0)	22 (100,0)	132 (100,0)	134 (100,0)
Mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3	33 (29,5)	9 (40,9)	41 (31,1)	42 (31,3)
Mindestens ein behandlungsbedingtes UE	104 (92,9)	19 (86,4)	122 (92,4)	123 (91,8)
Therapieabbrüche wegen UEs	0	0	0	0
Mindestens ein SUE	19 (17,0)	5 (22,7)	23 (17,4)	24 (17,9)
Mindestens ein SUE mit Schweregrad ≥ 3	16 (14,3)	3 (13,6)	18 (13,6)	19 (14,2)
Mindestens ein behandlungsbedingtes SUE	3 (2,7)	2 (9,1)	5 (3,8)	5 (3,7)
Todesfälle	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
UEs von besonderem Interesse (EOSI)				
Mindestens ein EOSI (ALT erhöht)	100 (89,3)	19 (86,4)	118 (89,4)	119 (88,8)
mit Schweregrad ≥ 3	9 (8,0)	2 (9,1)	11 (8,3)	11 (8,2)
behandlungsbedingt	91 (81,3)	17 (77,3)	108 (81,8)	108 (80,6)
Mindestens ein EOSI (UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion),	100 (89,3)	19 (86,4)	118 (89,4)	119 (88,8)
mit Schweregrad ≥ 3	10 (8,9)	4 (18,2)	14 (10,6)	14 (10,4)
behandlungsbedingt	92 (82,1)	18 (81,8)	109 (82,6)	110 (82,1)
Mindestens ein EOSI (Infusionsassoziierte Reaktionen)	40 (35,7)	10 (45,5)	48 (36,4)	50 (37,3)
mit Schweregrad ≥ 3	2 (1,8)	1 (4,5)	3 (2,3)	3 (2,2)
behandlungsbedingt	24 (21,4)	7 (31,8)	30 (22,7)	31 (23,1)
Mindestens ein EOSI (Infusionsbedingte Reaktionen)	8 (7,1)	4 (18,2)	12 (9,1)	12 (9,0)
mit Schweregrad ≥ 3	2 (1,8)	1 (4,5)	3 (2,3)	3 (2,2)
behandlungsbedingt	6 (5,4)	3 (13,6)	9 (6,8)	9 (6,7)

Population	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Mindestens ein EOSI (Systemische Überempfindlichkeit)	5 (4,5)	2 (9,1)	7 (5,3)	7 (5,2)
mit Schweregrad ≥ 3	1 (0,9)	1 (4,5)	2 (1,5)	2 (1,5)
behandlungsbedingt	4 (3,6)	2 (9,1)	6 (4,5)	6 (4,5)
EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde der höchste Schweregrad und der höchste Grad des Zusammenhangs angegeben.				
¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.				
Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.9, Tabelle 14.3.1.1.1, Tabelle 14.3.1.4.1, Tabelle 14.3.1.4.2, Tabelle 14.3.1.6.2.1; Tabelle 14.3.1.6.2.2, Tabelle 14.3.1.6.2.3.1.1, Tabelle 14.3.1.6.2.3.1, Tabelle 14.3.1.6.2.4				

In der Studie 270-301 wurde bei allen Probanden mindestens ein UE festgestellt (Tabelle 4-102) festgestellt. Mindestens ein UE mit einem Schweregrad ≥ 3 trat in der mITT-Population bei 41 (31,1 %) Probanden, in der ITT-Population bei 42 (31,3 %) Probanden, in der Rollover-Population bei 33 (29,5 %) und bei 9 (40,9 %) Probanden, die direkt eingeschlossen wurden, auf. Mindestens ein behandlungsbedingtes UE wurde bei 122 (92,4 %) Probanden der mITT festgestellt, bzw. bei 123 (81,8 %) Probanden der ITT-Population. In der Studie 270-301 gab es bis zum vorliegenden Datenschnitt keine Therapieabbrüche wegen UEs.

Mindestens ein SUE wurde bei 23 (17,4 %) Probanden der mITT-Population festgestellt, davon bei 18 (13,6 %) mit einem Schweregrad ≥ 3 . Bei 24 (17,9 %) Probanden der ITT-Population lag mindestens ein SUE vor, davon bei 19 (14,2 %) Probanden mit Schweregrad ≥ 3 . In der Rollover-Population trat bei 19 (17,0 %) Probanden mindestens ein SUE auf, wobei bei mindestens 16 (14,3 %) Patienten der Schweregrad ≥ 3 betrug. Insgesamt hatten 5 (22,7 %) Probanden, welche direkt in die Studie eingeschlossen wurden, mindestens ein SUE, davon 3 (13,6 %) mit einem Schweregrad ≥ 3 . Von den aufgetretenen SUEs war bei 5 (3,8 %) der Probanden der mITT-Population mindestens ein SUE behandlungsbedingt.

In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall eines Probanden, welcher der Rollover-Population zugeordnet war. Der Proband verstarb durch Selbstmord aufgrund einer absichtlichen Überdosis Tabletten. Der Proband erhielt zu keinem Zeitpunkt während der Studie 270-301 Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva und litt seit langem an schweren und oft schlecht kontrollierten Depressionen mit mehreren SUEs des Grades 4 während seiner Teilnahme an der Studie 270-301. Nach Einschätzung des Prüfers stand der Tod nicht im Zusammenhang mit BMN 270.

Während der Studie 270-301 wurden UEs von besonderem Interesse (EOSIs) erhoben, um die Sicherheit und Verträglichkeit von BMN 270 zu untersuchen. In der Kategorie „ALT erhöht“ kam es bei 118 (89,4 %) Probanden der mITT-Population zu mindestens einem EOSI. 11 (8,3 %) Probanden hatten mindestens ein UE mit einem Schweregrad ≥ 3 . Bei 108 (81,8 %) Probanden wurde das Auftreten des EOSIs „ALT erhöht“ als behandlungsbedingt identifiziert. Bei 118 (89,4 %) Probanden der mITT-Population trat mindestens ein EOSI der Kategorie „UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion“ auf, davon wurde bei 14 (10,6 %) Probanden ein Schweregrad ≥ 3 festgestellt. Bei 109 (82,6 %) Probanden waren die „UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion“ behandlungsbedingt. Das EOSI „Infusionsassoziierte Reaktionen“ konnte bei 48 (36,4 %) Probanden der mITT-Population festgestellt werden. Dieses EOSI trat bei 3 (2,3 %) Patienten mit einem Schweregrad ≥ 3 auf. Insgesamt wurden bei 30 (22,7 %) Probanden das EOSI „Infusionsassoziierte Reaktionen“ als behandlungsbedingt identifiziert. In der mITT-Population trat bei mindestens 12 (9,1 %) Probanden das EOSI „Infusionsbedingte Reaktionen“ auf, welches bei 9 (6,8 %) Probanden als behandlungsbedingt identifiziert wurde. Bei 3 (2,3 %) der mITT-Probanden trat dieses EOSI mit einem Schweregrad ≥ 3 auf. Ein weiteres EOSI, welches in der Studie 270-301 auftrat, war die „Systemische Überempfindlichkeit“. Dieses UE konnte bei 7 (5,3 %) Patienten der mITT-Population festgestellt werden, dabei bei zwei (1,5 %) Probanden mit einem Schweregrad ≥ 3 . Die „Systemische Überempfindlichkeit“ wurde bei 6 (4,5 %) Probanden der mITT-Population als behandlungsbedingt eingestuft.

Tabelle 4-103: Überblick der Rate der unerwünschten Ereignisse (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) pro Personenjahr (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum, Personenjahre	244,0	70,1	307,4	314,0
Anzahl Patienten – n (Rate pro Personenjahr)				
UEs	2088 (8,6)	478 (6,8)	2496 (8,1)	2566 (8,2)
UEs mit Schweregrad ≥ 3	63 (0,3)	10 (0,1)	72 (0,2)	73 (0,2)
SUEs	40 (0,2)	7 (0,1)	45 (0,1)	47 (0,1)
Behandlungsbedingte UEs	452 (1,9)	102 (1,5)	548 (1,8)	554 (1,8)
Behandlungsbedingte SUEs	3 (0,0)	3 (0,0)	6 (0,0)	6 (0,0)
Todesfälle	1 (0,0)	0	1 (0,0)	1 (0,0)
ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis				
UEs, die nach der Einnahme des Prüfpräparats auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA 24.0 kodiert.				
Expositionsereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (n) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Analysepopulation geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten eines UEs in der gleichen Kategorie bei einem Probanden wurden für jedes Auftreten in dieser Kategorie gezählt.				

¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.3.1.1.2

In der Studie 270-301 wurde die gesamte Nachbeobachtungszeit in Personenjahren erfasst (Tabelle 4-103). In der mITT-Population liegen Daten für 307,4 Personenjahre vor, in der ITT-Population für 314,0, in der Rollover-Population für 244,0 und bei den direkt eingeschlossenen Patienten für 70,1 Personenjahre.

Basierend auf der Nachbeobachtungszeit zeigt sich eine Rate der UEs pro Personenjahr in der mITT-Population von 8,1, in der ITT-Population von 8,2, in der Rollover Population von 8,6 und bei den direkt eingeschlossenen Patienten von 6,8. Dabei liegt die Rate bei UEs mit Schweregrad ≥ 3 bei 0,2 (mITT und ITT), 0,3 (Rollover) und 0,1 (direkt eingeschlossen) pro Personenjahr. Bei der Betrachtung der behandlungsbedingten UEs zeigt sich in der mITT-Population eine Rate pro Personenjahr von 1,9, in der ITT-Population von 1,5, in der Rollover-Population von 1,8 und bei den direkt eingeschlossenen Patienten von 1,8. In der Studie 270-301 liegt die Rate der SUEs bei 0,1 in der mITT- und ITT-Population, sowie den direkt eingeschlossenen Patienten und bei 0,2 in der Rollover-Population. Bei der Betrachtung der behandlungsbedingten SUE zeigt sich eine Rate pro Personenjahr in der mITT- und ITT-Population jeweils von 0,0, basierend auf 6 UEs.

Inzidenz der UEs nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Tabelle 4-104 listet die Inzidenz der UEs nach PT und SOC.

Tabelle 4-104: Inzidenz der UEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Untersuchungen	102 (91,1)	19 (86,4)	120 (90,9)	121 (90,3)
ALT erhöht	100 (89,3)	19 (86,4)	118 (89,4)	119 (88,8)
AST erhöht	33 (29,5)	14 (63,6)	46 (34,8)	47 (35,1)
Gewicht erhöht	17 (15,2)	5 (22,7)	21 (15,9)	22 (16,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	14 (12,5)	3 (13,6)	17 (12,9)	17 (12,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	91 (81,3)	18 (81,8)	108 (81,8)	109 (81,3)
Erkrankungen der oberen Atemwege	26 (23,2)	7 (31,8)	32 (24,2)	33 (24,6)
Nasopharyngitis	21 (18,8)	8 (36,4)	28 (21,2)	29 (21,6)

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

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Rhinitis	9 (8,0)	3 (13,6)	12 (9,1)	12 (9,0)
Follikulitis	10 (8,9)	1 (4,5)	11 (8,3)	11 (8,2)
Pustulöser Ausschlag	11 (9,8)	0	11 (8,3)	11 (8,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75 (67,0)	19 (86,4)	92 (69,7)	94 (70,1)
Arthralgie	40 (35,7)	13 (59,1)	53 (40,2)	53 (39,6)
Rückenschmerzen	18 (16,1)	7 (31,8)	24 (18,2)	25 (18,7)
Myalgie	14 (12,5)	3 (13,6)	16 (12,1)	17 (12,7)
Schmerzen in den Extremitäten	12 (10,7)	4 (18,2)	16 (12,1)	16 (11,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74 (66,1)	15 (68,2)	88 (66,7)	89 (66,4)
Übelkeit	39 (34,8)	12 (54,5)	50 (37,9)	51 (38,1)
Diarrhö	24 (21,4)	4 (18,2)	27 (20,5)	28 (20,9)
Erbrechen	18 (16,1)	3 (13,6)	21 (15,9)	21 (15,7)
Dyspepsie	7 (6,3)	4 (18,2)	11 (8,3)	11 (8,2)
Unwohlsein im Unterleib	10 (8,9)	0	10 (7,6)	10 (7,5)
Schmerzen im Oberbauch	8 (7,1)	2 (9,1)	9 (6,8)	10 (7,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60 (53,6)	13 (59,1)	71 (53,8)	73 (54,5)
Fatigue	30 (26,8)	10 (45,5)	38 (28,8)	40 (29,9)
Fieber	27 (24,1)	4 (18,2)	30 (22,7)	31 (23,1)
Schmerzen	9 (8,0)	1 (4,5)	9 (6,8)	10 (7,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	62 (55,4)	11 (50,0)	72 (54,5)	73 (54,5)
Akne	34 (30,4)	2 (9,1)	36 (27,3)	36 (26,9)
Ausschlag	9 (8,0)	2 (9,1)	11 (8,3)	11 (8,2)
Erkrankungen des Nervensystems	53 (47,3)	19 (86,4)	70 (53,0)	72 (53,7)
Kopfschmerzen	43 (38,4)	12 (54,5)	54 (40,9)	55 (41,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (37,5)	16 (72,7)	56 (42,4)	58 (43,3)
Husten	17 (15,2)	7 (31,8)	22 (16,7)	24 (17,9)
Oropharyngeale Schmerzen	18 (16,1)	6 (27,3)	23 (17,4)	24 (17,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	44 (39,3)	13 (59,1)	56 (42,4)	57 (42,5)
Muskelzerrung	10 (8,9)	3 (13,6)	12 (9,1)	13 (9,7)
Psychiatrische Erkrankungen	45 (40,2)	8 (36,4)	52 (39,4)	53 (39,6)
Insomnie	24 (21,4)	3 (13,6)	26 (19,7)	27 (20,1)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Ängste	7 (6,3)	4 (18,2)	10 (7,6)	11 (8,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (24,1)	6 (27,3)	33 (25,0)	33 (24,6)
Augenerkrankungen	17 (15,2)	3 (13,6)	19 (14,4)	20 (14,9)
Endokrine Erkrankungen	18 (16,1)	1 (4,5)	19 (14,4)	19 (14,2)
Cushingoid	15 (13,4)	1 (4,5)	16 (12,1)	16 (11,9)
Gefäßerkrankungen	17 (15,2)	2 (9,1)	18 (13,6)	19 (14,2)
Bluthochdruck	16 (14,3)	0	16 (12,1)	16 (11,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (11,6)	1 (4,5)	14 (10,6)	14 (10,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (9,8)	3 (13,6)	14 (10,6)	14 (10,4)
Herzerkrankungen	9 (8,0)	1 (4,5)	10 (7,6)	10 (7,5)
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>UEs, die nach der Einnahme des Prüfpräparats auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA 24.0 kodiert.</p> <p>Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (n) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer AE derselben SOC/PT wurden nur einmal für diese SOC/PT gezählt.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.9, Tabelle 14.3.1.2.3</p>				

In der Studie 270-301 wurden die UEs der Probanden erhoben und mittels MedDRA 24.0 codiert. Am häufigsten trat das UE „Untersuchungen“ auf, mit, welches bei 120 (90,9 %) Probanden der mITT-Population festgestellt wurde.

Dabei war bei 118 (89,4 %) Probanden die Alanin-Aminotransferase und bei 46 (34,8 %) Probanden die Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht. Bei 108 (81,8 %) Probanden der mITT-Population konnten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie 270-301 festgestellt werden, dabei vor allem „Erkrankungen der oberen Atemwege“ (24,2 %, mITT) und „Nasopharyngitis“ (21,2 %, mITT). Bei 92 (69,7 %) Probanden der ITT-Population lagen „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ vor, dabei konnte hauptsächlich „Arthralgie“ festgestellt werden (40,2 %, mITT). „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigten sich bei 88 (66,7 %) Probanden der mITT-Population, vor allem „Übelkeit“ bei 50 (37,9 %) Probanden und Diarrhö bei 27 (20,5 %) Patienten. Bei 71 (53,8 %) Probanden der mITT-Population konnten „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ festgestellt werden, dabei zeigten die Probanden vor

allem „Fatigue“ (28,8 %, mITT). Bei den „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ von 72 (54,5 %) Probanden der mITT-Population lag am häufigsten die Diagnose „Akne“ vor (27,3 %, mITT). Bei 70 (53,0 %) Probanden der mITT-Population zeigten sich „Erkrankungen des Nervensystems“, davon bei 54 (40,9 %) Patienten „Kopfschmerzen“.

Inzidenz der behandlungsbedingten UEs nach Systemorganklasse und Preferred Term

Tabelle 4-105 zeigt die Inzidenz der UEs, die laut Prüfärzten mit der Behandlung in Zusammenhang standen.

Tabelle 4-105: Inzidenz der behandlungsbedingten UEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Untersuchungen	93 (83,0)	18 (81,8)	110 (83,3)	111 (82,8)
ALT erhöht	91 (81,3)	17 (77,3)	108 (81,8)	108 (80,6)
AST erhöht	27 (24,1)	12 (54,5)	38 (28,8)	39 (29,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (26,8)	5 (22,7)	34 (25,8)	35 (26,1)
Übelkeit	26 (23,2)	5 (22,7)	30 (22,7)	31 (23,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (11,6)	5 (22,7)	17 (12,9)	18 (13,4)
Fatigue	11 (9,8)	4 (18,2)	14 (10,6)	15 (11,2)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (7,1)	2 (9,1)	10 (7,6)	10 (7,5)
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>UEs, die nach der Einnahme des Prüfpräparats auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA 24.0 kodiert.</p> <p>Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (n) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer AE derselben SOC/PT wurden nur einmal für diese SOC/PT gezählt.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.9, Tabelle 14.3.1.3.1</p>				

Bei der Betrachtung der UEs, welche als behandlungsbedingt durch den Prüfarzt identifiziert wurden, zeigte sich, dass bei 110 (83,3 %) Probanden der mITT-Population das behandlungsbedingte UE „Untersuchungen“ am häufigsten diagnostiziert wurde. Dabei war bei 108 (81,8 %) Probanden die Alanin-Aminotransferase erhöht und bei 38 (28,8 %) die Aspartat-Aminotransferase erhöht. 34 (25,8 %) Probanden der mITT-Population zeigten das behandlungsbedingte UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und 30 (22,7 %) hatten „Übelkeit“. „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ konnte bei 17 (12,9 %) Probanden der mITT-Population als behandlungsbedingtes UE identifiziert werden, davon bei 14 (10,6 %) Probanden „Fatigue“. „Erkrankungen des Nervensystems“ lagen bei 10 (7,6 %) Probanden der mITT-Population als behandlungsbedingtes UE vor.

Inzidenz von UEs mit einem Schweregrad ≥ 3

Tabelle 4-106 zeigt die Inzidenz der schweren UEs.

Tabelle 4-106: Inzidenz der UEs mit einem Schweregrad ≥ 3 nach nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3	33 (29,5)	9 (40,9)	41 (31,1)	42 (31,3)
Untersuchungen	13 (11,6)	4 (18,2)	17 (12,9)	17 (12,7)
ALT erhöht	9 (8,0)	2 (9,1)	11 (8,3)	11 (8,2)
AST erhöht	2 (1,8)	3 (13,6)	5 (3,8)	5 (3,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (6,3)	1 (4,5)	8 (6,1)	8 (6,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (5,4)	1 (4,5)	6 (4,5)	7 (5,2)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,9)	2 (9,1)	3 (2,3)	3 (2,2)
Überempfindlichkeit	0	2 (9,1)	2 (1,5)	2 (1,5)
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>UEs, die nach der Einnahme des Prüfpräparats auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA 24.0 kodiert.</p> <p>Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (n) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer AE derselben SOC/PT wurden nur einmal für diese SOC/PT gezählt.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.9, Tabelle 14.3.1.2.4</p>				

Bei 42 der 134 Probanden der ITT-Population lagen UEs mit einem Schweregrad von ≥ 3 vor. UEs nach SOC mit einem Schweregrad von ≥ 3 , welche bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, beinhalteten „Untersuchungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und „Erkrankungen des Immunsystems“. Im Rahmen der „Untersuchungen“ wurden 2 Patienten der direkt eingeschlossenen Population (9,1 %) und 9 Patienten der „Rollover-Population“ (8 %) auf „ALT erhöht“ untersucht. 3 der direkt eingeschlossenen Probanden (13,6 %) wurden auf „AST erhöht“ untersucht. „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit dem Schweregrad ≥ 3 lagen bei 7 (6,3 %) Probanden der Rollover-Population, 8 (6,1 %) Probanden der mITT-Population und bei 8 Probanden der ITT-Population vor. „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ lagen bei 6 (5,4 %) Probanden der Rollover-Population und 7 Probanden (5,2 %) der ITT-Population vor. Desweiteren lagen „Erkrankungen des Immunsystems“ mit dem Schweregrad ≥ 3 bei 2 Probanden (9,1 %) der direkt eingeschlossenen Probanden vor. Im Rahmen dieser traten bei 2 Probanden das UE „Hypersensitivität“ auf (9,1 %).

Inzidenz von SUEs

Tabelle 4-107 zeigt die Inzidenz aller SUEs, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten.

Tabelle 4-107: Inzidenz der SUEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (4,5)	2 (9,1)	6 (4,5)	7 (5,2)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,9)	2 (9,1)	3 (2,3)	3 (2,2)
ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis				
UEs, die nach der Einnahme des Prüfpräparats auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA 24.0 kodiert.				
Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (n) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer AE derselben SOC/PT wurden nur einmal für diese SOC/PT gezählt.				
¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.				
Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.9, Tabelle 14.3.1.4.1				

In Studie 270-301 trat insgesamt bei 24 (17,9 %) der ITT-Population mindestens ein SUE auf. Davon traten jedoch nur die SOCs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Immunsystems“ bei 2 (9,1 %) Probanden und somit bei mehr als 5 % der direkt eingeschlossenen Patienten auf (Tabelle 4-107). Einzelne PTs wurden nicht bei ≥ 5 % der Patienten beobachtet.

Inzidenz der UEs von besonderem Interesse (EOSI)

Tabelle 4-108 zeigt die Inzidenz der EOSI und Tabelle 4-109 die Rate der EOSI pro Person/Jahr.

Tabelle 4-108: Inzidenz der UEs von besonderem Interesse (EOSI) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0) (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Mindestens ein EOSI (ALT erhöht)	100 (89,3)	19 (86,4)	118 (89,4)	119 (88,8)
Alanin-Aminotransferasewerte erhöht	100 (89,3)	19 (86,4)	118 (89,4)	119 (88,8)
Mindestens ein EOSI (UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion)	100 (89,3)	19 (86,4)	118 (89,4)	119 (88,8)
ALT erhöht	100 (89,3)	19 (86,4)	118 (89,4)	119 (88,8)
AST erhöht	33 (29,5)	14 (63,6)	46 (34,8)	47 (35,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	5 (4,5)	0	5 (3,8)	5 (3,7)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,9)	1 (4,5)	2 (1,5)	2 (1,5)
Konjugiertes Bilirubin erhöht	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Mindestens ein EOSI (Infusionsassoziierte Reaktionen)	40 (35,7)	10 (45,5)	48 (36,4)	50 (37,3)
Übelkeit	18 (16,1)	1 (4,5)	18 (13,6)	19 (14,2)
Fatigue	6 (5,4)	4 (18,2)	8 (6,1)	10 (7,5)
Kopfschmerzen	7 (6,3)	1 (4,5)	8 (6,1)	8 (6,0)
Diarrhö	0	4 (3,6)	4 (3,0)	4 (3,0)
Schwindel	0	3 (2,7)	3 (2,3)	3 (2,2)
Pruritus	2 (1,8)	1 (4,5)	3 (2,3)	3 (2,2)
Erbrechen	2 (1,8)	1 (4,5)	3 (2,3)	3 (2,2)
Unwohlsein im Unterleib	0	2 (1,8)	2 (1,5)	2 (1,5)
Bluthochdruck	0	2 (1,8)	2 (1,5)	2 (1,5)
Infusionsbedingte Reaktion	0	2 (1,8)	2 (1,5)	2 (1,5)
Lethargie	1 (0,9)	1 (4,5)	2 (1,5)	2 (1,5)
Bauch aufgetrieben	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Abdominaler Druckschmerz	0	1 (4,5)	0	1 (0,7)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Ängste	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Schüttelfrost	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Bindehautentzündung	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Husten	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Verringerter Appetit	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Dysgeusie	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspepsie	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspnoe				
Virale Gastroenteritis	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Kopfverletzung	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Überempfindlichkeit	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypogeusia	0	1 (4,5)	0	1 (0,7)
Extravasat an der Infusionsstelle	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Lakrimation erhöht	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Unwohlsein	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Nasopharyngitis	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Herpes oralis	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Periphere Schwellung	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Schwellung nach einem Eingriff	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Praesynkope	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Proteinurie	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Ausschlag	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Makulo-papulöser Ausschlag	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Geschwollenes Gesicht	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Rachenreizung	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Mindestens ein EOSI (Infusionsbedingte Reaktionen)	8 (7,1)	4 (18,2)	12 (9,1)	12 (9,0)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Ängste	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Husten	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Schwindel	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Dysgeusie	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspnoe	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Anzahl Patienten – n (%)				
Kopfschmerzen	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Überempfindlichkeit	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypertension	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Extravasat an der Infusionsstelle	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Übelkeit	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Praesynkope	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Pruritus	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Ausschlag	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Makulo-papulöser Ausschlag	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Rachenreizung	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Mindestens ein EOSI (Systemische Überempfindlichkeit)	5 (4,5)	2 (9,1)	7 (5,3)	7 (5,2)
Infusionsbedingte Reaktion	2 (1,8)	0	2 (1,5)	2 (1,5)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Überempfindlichkeit	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Ausschlag	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Makulo-papulöser Ausschlag	0	1 (4,5)	1 (0,8)	1 (0,7)
Geschwollenes Gesicht	1 (0,9)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Mindestens ein EOSI (Thromboembolische Ereignisse)	0	0	0	0
Mindestens ein EOSI (Entwicklung von Anti-FVIII-neutralisierenden Antikörpern)	0	0	0	0
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>UEs, die nach der Einnahme des Prüfpräparats auftraten oder sich verschlimmert, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA 24.0 kodiert.</p> <p>Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (n) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer AE derselben SOC/PT wurden nur einmal für diese SOC/PT gezählt.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.9, Tabelle 14.3.1.6.1.1, Tabelle 14.3.1.6.1.2, Tabelle 14.3.1.6.1.3.1, Tabelle 14.3.1.6.1.3.1.1, Tabelle 14.3.1.6.1.4, Tabelle 14.3.1.6.1.5, Tabelle 14.3.1.6.1.6</p>				

Die in der Studie 270-301 erhobenen EOSIs sind in die Kategorien „ALT erhöht“, „UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion“, „Infusionsassoziierte Reaktionen“, „Infusionsbedingte Reaktionen“, „Systemische Überempfindlichkeit“, „Thromboembolische Ereignisse“ und „Entwicklung von Anti-FVIII-neutralisierenden Antikörpern“ eingeteilt.

Ein Überblick der EOSIs ist in Tabelle 4-108 beschrieben. Bei den PTs, welche den EOSIs zugeordnet sind, zeigt sich, dass am häufigsten die „Alanin-Aminotransferase erhöht“ vorlag, bei 118 (89, 4 %) Patienten der mITT-Population, sowie das PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ bei 46 (34,8 %) Probanden.

Tabelle 4-109: Rate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (EOSI, n, %) pro Personenzahl (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT¹ (n=132)	ITT (n=134)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)
Gesamte Nachbeobachtungszeit, Personenjahre	244,0	70,1	307,4	314,0
Anzahl Patienten – n (Rate pro Personenzahl)				
ALT erhöht (als EOSI berichtet)	329 (1,3)	56 (0,8)	384 (1,2)	385 (1,2)
UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion	420 (1,7)	91 (1,3)	508 (1,7)	511 (1,6)
Potenzieller Fall von Hy`s Law	0	0	0	0
Infusionsassoziierte Reaktionen	65 (0,3)	23 (0,5)	83 (0,3)	88 (0,3)
Infusionsbedingte Reaktionen	11 (0,0)	6 (0,1)	17 (0,1)	17 (0,1)
Systemische Überempfindlichkeit	5 (0,0)	2 (0,0)	7 (0,0)	7 (0,0)
Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion	3 (0,0)	2 (0,0)	5 (0,0)	5 (0,0)
Thromboembolisches Ereignis	0	0	0	0
Entwicklung neutralisierender Anti-FVIII- Antikörper ¹	0	0	0	0
Bösartige Erkrankungen (außer Hautkrebs)	0	0	0	0
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), ITT: Intention-to-treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes UE,</p> <p>UEs, die nach der Einnahme des Prüfpräparats auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA 24.0 kodiert.</p> <p>Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (n) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Analysepopulation geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten eines UEs in der gleichen Kategorie bei einem Probanden wurden für jedes Auftreten in dieser Kategorie gezählt.</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.9, Tabelle 14.3.1.1.2</p>				

Basierend auf der Nachbeobachtungszeit, zeigt sich in der mITT-Population eine Rate von 1,2 des EOSIs „ALT erhöht“ und eine Rate von 1,7 bei „UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion“. Es kann eine Rate von 0,3 pro Personenjahr bei den „Infusionsassoziierten Reaktionen“ festgestellt werden und von 0,1 pro Personenjahr bei den Infusionsbedingten Reaktionen.

Studie 270-201: Dosiseskaltionsstudie (Datenschnitt 29.03.2022)

Gesamtinzidenz der UEs

Tabelle 4-110 zeigt eine Übersicht über die in Studie 270-201 aufgetretenen UEs. Die Rate der UEs pro Personenjahr wird zusätzlich in Tabelle 4-111 dargestellt.

Tabelle 4-110: Überblick der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
Anzahl Patienten – n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	
Mindestens ein UE	7 (100,0)
Mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3	1 (14,3)
Mindestens ein behandlungsbedingtes UE	6 (85,7)
Dosisanpassung während der BMN 270-Infusion bedingt durch UE	0
Unterbrechung der BMN 270-Infusion bedingt durch UE	0
Abbruch der BMN 270-Infusion bedingt durch UE	0
Studienabbruch bedingt durch UE	0
Mindestens ein SUE	4 (57,1)
Mindestens ein SUE mit Schweregrad ≥ 3	0
Mindestens ein behandlungsbedingtes SUE	0
Todesfälle	0
UEs von besonderem Interesse (EOSI)	
Mindestens ein EOSI (ALT erhöht)	7 (100,0)
mit Schweregrad ≥ 3	0
behandlungsbedingt	5 (71,4)
Mindestens ein EOSI (UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion)	7 (100,0)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
mit Schweregrad ≥ 3	0
behandlungsbedingt	5 (71,4)
Potenzieller Fall von Hy's Law	0
Mindestens ein EOSI (Infusionsassoziierte Reaktionen)	3 (42,9)
mit Schweregrad ≥ 3	0
behandlungsbedingt	0
Mindestens ein EOSI (Systemische Überempfindlichkeit)	0
Mindestens ein EOSI (anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion)	0
Mindestens ein EOSI (thromboembolisches Ereignis)	0
Mindestens ein EOSI (neutralisierende anti-FVIII-Antikörper)	0
EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA 24.0, SOC: System Organ Class nach MedDRA 24.0, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde der höchste Schweregrad und der höchste Grad des Zusammenhangs angegeben. Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.1.9, Tabelle 14.3.1.1.1, Tabelle 14.3.1.3.1, Tabelle 14.3.1.4.1, Tabelle 14.3.1.6.2.1, Tabelle 14.3.1.6.2.3.1	

Die Dauer der Nachbeobachtung betrug bis zum vorliegenden Datenschnitt bei den Patienten der 6E13-Kohorte durchschnittlich (SD) 319,10 (4,77) Wochen (Tabelle 4-110). Alle Patienten der 6E13-Kohorte wurden über mindestens 312 Wochen nachbeobachtet (Tabelle 14.1.1.1). Ausgedrückt als Patientenjahre der Nachbeobachtung nach der Infusion mit BMN 270, lagen bis zum aktuellen Datenschnitt (29.03.2022) 42,8 Patientenjahre bei der 6E13-Kohorte vor (Tabelle 4-111).

Bei allen 7 (100 %) Patienten der 6E13-Kohorte trat mindestens ein UE auf, davon stand bei 6 (85,7 %) Patienten mindestens ein UE mit der Behandlung in Zusammenhang (Tabelle 4-110). SUEs traten bei 4 (57,1 %) Patienten auf und nur ein (14,3 %) Patient hatte ein UE mit einem Schweregrad ≥ 3 . Bei keinem Patienten stand ein SUE mit der Behandlung in Zusammenhang. Bei keinem der Patienten war es aufgrund eines UEs erforderlich, die BMN 270-Infusion zu unter- oder abzubrechen. Auch Dosisanpassungen waren während der Infusion aus Sicherheitsgründen nicht notwendig. Keiner der Patienten hat die Studie vorzeitig abgebrochen und keiner der Patienten ist verstorben (Tabelle 4-110).

Die EOSI „systemische Überempfindlichkeitsreaktion“, „anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion“, „thromboembolisches Ereignis“, „potenzieller Fall von Hy's Law“ und

„neutralisierende anti-FVIII-Antikörper“ traten ebenfalls bei keinem Patienten auf (Tabelle 4-110). UEs in Zusammenhang mit der Leberfunktion und erhöhte ALT-Werte wurden hingegen bei allen 7 (100 %) Patienten beobachtet, davon standen die erhöhten ALT-Werte bei 5 (71,4 %) Patienten mit der Behandlung in Zusammenhang. Das EOSI „Infusionsassoziierte Reaktionen“ trat bei 3 (42,9 %) Patienten auf, wovon jedoch keine behandlungsbedingten Ereignisse oder Ereignisse des Schweregrads ≥ 3 festgestellt wurden. Bei allen 7 (100 %) Patienten wurde mindestens ein UE im Zusammenhang mit der Leberfunktion festgestellt. Davon waren die UEs bei 5 (71,4 %) Patienten behandlungsbedingt und keines der berichteten UEs in Zusammenhang mit der Leberfunktion war vom Schweregrad ≥ 3 .

Insgesamt wurde die BMN 270 Behandlung mit nur wenigen schweren bzw. schwerwiegenden UEs gut toleriert.

Tabelle 4-111: Rate unerwünschter Ereignisse pro Personenjahr während oder nach der Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Beobachtungszeitraum nach der Infusion (Personenjahre)	42,8
UE-Kategorie	Anzahl Ereignisse (Rate pro Personenjahr)
Mindestens ein UE	221 (5,2)
Ein Grad 3 UE	1 (0,03)
Mindestens ein Grad ≥ 3 UE	1 (0,0)
Ein Grad 4 UE	0
Ein Grad 5 UE	0
UE ohne Angabe des Grades	3 (0,10)
Mindestens ein SUE	4 (0,1)
Mindestens ein UE, das zum Studienabbruch führt	0
Behandlungsbedingte UE	24 (0,6)
kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, vg: Vektorgenome Für den Fall, dass ein und dasselbe UE mehrmals bei einem Patienten auftritt, wird jedes dieser Ereignisse bei der Berechnung der Inzidenzrate berücksichtigt. Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.3.1.2.4, Tabelle 14.3.1.1.2	

Die UE-Rate berechnet über den gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Erreichen des vorliegenden Datenschnitts betrug 5,2 UEs pro Personenjahr bei der 6E13-Kohorte (Tabelle 4-111). Die Rate schwerer und schwerwiegender UEs pro Personenjahr geht bei den Patienten der 6E13-Gruppe gegen 0. Für drei Ereignisse liegen bei den Patienten der 6E13-Kohorte allerdings keine Angaben zum Schweregrad vor (Tabelle 4-111).

Inzidenz der UEs nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Tabelle 4-112 stellt die Inzidenz aller aufgetretenen UEs dar, die bei mindestens 10 % der Patienten in der 6E13-Kohorte der Studie 270-201 auftraten.

Tabelle 4-112: Inzidenz der UEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie	Anzahl Patienten – n (%)
Mindestens ein UE	7 (100)
UE pro SOC und PT bei mindestens 10 % aller Behandelten	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (100,0)
Arthralgie	6 (85,7)
Arthropathie	2 (28,6)
Rückenschmerz	3 (42,9)
Schmerz in einer Extremität	5 (71,4)
Hämophile Arthropathie	2 (28,6)
Arthritis	1 (14,3)
Myalgie	1 (14,3)
Muskuloskelettale Steifheit	1 (14,3)
Nackенmasse	1 (14,3)
Synovitis	1 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (100,0)
Nasopharyngitis	5 (71,4)
Infektion der oberen Atemwege	2 (28,6)
Rhinitis	1 (14,3)
Infektion des Ohres	1 (14,3)
Pilzinfektion der Haut	2 (28,6)
Untere Atemwegsinfektion	1 (14,3)
Herpes oralis	1 (14,3)
Infektiöse Diarrhö	1 (14,3)
Furunkel	1 (14,3)
Hordeolum	1 (14,3)
Perikoronitis	1 (14,3)
Pharyngitis	1 (14,3)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie	Anzahl Patienten – n (%)
Eitriger Auswurf	1 (14,3)
Tinea-Infektion	1 (14,3)
Mandelentzündung	1 (14,3)
Virale Infektion	1 (14,3)
Virale Pharyngitis	1 (14,3)
Untersuchungen	7 (100,0)
ALT erhöht	7 (100)
AST erhöht	3 (42,9)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	2 (28,6)
Gewicht erhöht	2 (28,6)
Gerinnungsfaktor VIII verringert	1 (14,3)
Gerinnungsfaktor VIII erhöht	1 (14,3)
Verlängerte Thrombinzeit	1 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (100,0)
Diarrhö	4 (57,1)
Obstipation	1 (14,3)
Dyspepsie	2 (28,6)
Übelkeit	2 (28,6)
Zahnschmerz	2 (28,6)
Erbrechen	2 (28,6)
Unterleibsschmerz	1 (14,3)
Dysphagie	1 (14,3)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (85,7)
Fatigue	3 (42,9)
Grippeähnliche Erkrankung	1 (14,3)
Fieber	1 (14,3)
Schmerz in der Brust	1 (14,3)
Kater	1 (14,3)
Schwellung an der Einstichstelle	1 (14,3)
Schwellung	1 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (57,1)
Kopfschmerz	4 (57,1)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie	Anzahl Patienten – n (%)
Parästhesie	1 (14,3)
Aura	1 (14,3)
Schwindel	1 (14,3)
Hypoästhesie	1 (14,3)
Bewusstseinsverlust	1 (14,3)
Migräne	1 (14,3)
Parosmie	1 (14,3)
Typische Aura ohne Kopfschmerzen	1 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (57,1)
Akne	2 (28,6)
Ekzeme	1 (14,3)
Hyperhidrosis	1 (14,3)
Rosazea	1 (14,3)
Hauterkrankungen	1 (14,3)
Hautreaktionen	1 (14,3)
Hautstriae	1 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (57,1)
Husten	3 (42,9)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (14,3)
Produktiver Husten	2 (28,6)
Keuchen	1 (14,3)
Dyspnoe	1 (14,3)
Verstopfung der Nase	1 (14,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (57,1)
Stürze	2 (28,6)
Bänderverstauchung	1 (14,3)
Gelenkverletzungen	2 (28,6)
Muskelzerrung	1 (14,3)
Kopfverletzung	1 (14,3)
Gelenkverrenkung	1 (14,3)
Verletzung der Gliedmaßen	1 (14,3)
Posttraumatischer Schmerz	1 (14,3)
Traumatische Blutung	1 (14,3)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie	Anzahl Patienten – n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (57,1)
Insomnie	3 (42,9)
Angstzustände	2 (28,6)
Depressive Verstimmungen	1 (14,3)
Euphorische Verstimmungen	1 (14,3)
Panikattacken	1 (14,3)
Augenerkrankungen	2 (28,6)
Ödem der Augenlider	1 (14,3)
Photophobie	1 (14,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (28,6)
Erhöhter Appetit	1 (14,3)
Vitamin-D-Mangel	1 (14,3)
Erkrankungen des Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (28,6)
Epididymale Zyste	1 (14,3)
Sexuelle Funktionsstörung	1 (14,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (28,6)
Hepatische Steatose	2 (28,6)
Hämangiom der Leber	1 (14,3)
Hämangiom der Haut	1 (14,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (28,6)
Azinuszellkarzinom der Speicheldrüse	1 (14,3)
Soziale Umstände	2 (28,6)
Schwangerschaft des Partners	2 (28,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (28,6)
Polyurie	1 (14,3)
Nierenkoliken	1 (14,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (14,3)
Neutrophilie	1 (14,3)
Splénomegalie	1 (14,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (14,3)
Ohrenschmerzen	1 (14,3)
Endokrine Erkrankungen	1 (14,3)
Cushingoid	1 (14,3)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie	Anzahl Patienten – n (%)
Gefäßerkrankungen	1 (14,3)
Bluthochdruck	1 (14,3)
ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, PT: Preferred Term nach MedDRA 24.0, SD: Standardabweichung, SOC: System Organ Class nach MedDRA 24.0, UE: Unerwünschtes Ereignis, vg: Vektorgenome Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.3.1.2.1, Tabelle 14.3.1.2.3	

Übereinstimmend mit der Studie 270-301 entwickelten alle Patienten mindestens ein UE. Die häufigsten UEs bei den Patienten der 6E13-Kohorte (100 %) waren die Untersuchung auf erhöhte ALT-Werte bei 7/7 Patienten (100 %), Arthralgie bei 6/7 Patienten und Nasopharyngitis bei 5/7 Patienten der 6E13-Kohorte (71,4 %).

Die meisten UEs bei mindestens 50 % der Patienten einer Gruppe bei Patienten der 6E13-Kohorte wurden innerhalb der SOCs „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (100,0 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (100,0 %), „Untersuchungen“ (100 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (100,0 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (85,7 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (57,1 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (57,1 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (57,1 %), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (57,1 %) und „Psychiatrische Erkrankungen“ (57,1 %) berichtet (Tabelle 4-112).

Inzidenz der behandlungsbedingten UEs nach Systemorganklasse und Preferred Term

Tabelle 4-113 zeigt die UEs, die laut den Prüfarzten mit der Behandlung in Zusammenhang standen.

Tabelle 4-113: Inzidenz der behandlungsbedingten UEs nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie pro SOC und PT	Anzahl Patienten – n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (14,3)
Splenomegalie	1 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (28,6)
Diarrhö	1 (14,3)
Übelkeit	1 (14,3)
Erbrechen	1 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (14,3)
Müdigkeit	1 (14,3)
Fieber	1 (14,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (14,3)
Hepatische Steatose	1 (14,3)
Untersuchungen	5 (71,4)
ALT erhöht	5 (71,4)
AST erhöht	2 (28,6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1 (14,3)
Faktor VIII Level erniedrigt	1 (14,3)
Faktor VIII Level erhöht	1 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (14,3)
Arthralgie	1 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (14,3)
Parosmie	1 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (14,3)
Hyperhidrose	1 (14,3)
Gefäßerkrankungen	1 (14,3)
Bluthochdruck	1 (14,3)

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, n: Anzahl, PT: Preferred Terms nach MedDRA 24.0, SD: Standardabweichung, SOC: System Organ Class nach MedDRA 24.0, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis, vg: Vektorgenom

UEs, die nach der Einnahme des Prüfpräparats auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA 24.0 kodiert.

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie pro SOC und PT	Anzahl Patienten – n (%)
Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden (n) in jeder Analysepopulation als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer AE derselben SOC/PT wurden nur einmal für diese SOC/PT gezählt.	
Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.3.1.3.1	

In Studie 270-201 standen nur wenige UEs laut Prüfarzten mit der Behandlung in Zusammenhang (Tabelle 4-113). Die meisten UEs in Zusammenhang mit der Behandlung traten bei nur einem (14,3 %) Patienten auf. Lediglich erhöhte ALT und AST Werte wurden bei 5 (71,4 %) bzw. 2 (28,6 %) Patienten mit der BMN 270 Behandlung in Zusammenhang gebracht. 6/7 Probanden (85,7 %) wiesen ≥ 1 behandlungsbedingtes UE auf.

Inzidenz von UEs mit einem Schweregrad ≥ 3

Tabelle 4-114 listet die in der 6E13-Kohorte der Studie 270-201 aufgetretenen UE nach ihrem Schweregrad auf.

Tabelle 4-114: Inzidenz der UEs mit einem Schweregrad ≥ 3 nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie	Anzahl Patienten – n (%)
Mindestens ein UE	7 (100,0)
Mindestens ein Grad 1 UE	7 (100,0)
Mindestens ein Grad 2 UE	7 (100,0)
Mindestens ein Grad 3 UE	1 (14,3)
Mindestens ein Grad ≥ 3 UE	1 (14,3)
Mindestens ein Grad 4 UE	0
Mindestens ein Grad 5 UE	0
Schweregrad fehlend	2 (28,6)
Grad ≥ 3 UE pro SOC und PT bei mindestens 5 % aller Behandelten:	
Untersuchungen	1 (14,3)
Gewicht erhöht	1 (14,3)
kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), SD: Standardabweichung, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vg: Vektorgenome	

Gesetzt den Fall, dass ein und dasselbe UE mehrmals auftritt, geht das jeweilige UE nur einmal in die Berechnung ein.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.3.1.2.4

Die Mehrzahl der bis zum vorliegenden Datenschnitt berichteten UEs war mild oder nur mittelschwer ausgeprägt (98,4 % von 364 UEs gesamt) (Studie 270-201 TLG 29.03.2022, Tabelle 14.3.1.2.4) [64]. Nur ein Patient der 6E13-Kohorte hat bis zum vorliegenden Datenschnitt ein schweres UE mit einem Grad ≥ 3 entwickelt, es fehlen für einzelne Ereignisse bei den Patienten der 6E13-Gruppe allerdings Angaben zum Schweregrad des UEs. Bei dem Grad 3-UE handelte es sich um einen Fall nicht-schwerwiegender Gewichtszunahme (Tabelle 4-114), der nach Einschätzung des Prüfarztes nicht mit BMN 270, sondern der Corticosteroid-Behandlung in Zusammenhang stand (Studie 270-201 CSR Interims-CSR 270-201 Datenschnitt 29.03.2021, Kapitel 12.2.3) [61]. Grad 4 oder 5 UEs sind bis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts nicht berichtet worden.

Inzidenz von SUEs

Tabelle 4-115 listet die Inzidenz der SUEs, die in der 6E13-Kohorte der Studie 270-201 aufgetreten sind.

Tabelle 4-115: Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) (n, %) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
UE-Kategorie	Anzahl Patienten – n (%)
Mindestens ein SUE	4 (57,1)
SUE pro SOC und PT bei mindestens 5% der Patienten:	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (28,6)
Arthritis	1 (14,3)
Hämophile Arthropathie	1 (14,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (14,3)
traumatische Hämorrhagie	1 (14,3)
Gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnete Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (14,3)
Azinuszellkarzinom der Speicheldrüse	1 (14,3)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, PT: Preferred Term nach MedDRA 24.0, SD: Standardabweichung, SOC: System Organ Class nach MedDRA 24.0, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.3.1.4.1, Tabelle 14.3.1.4.3

Vier Patienten der 6E13-Kohorte (57,1 %) haben im Studienverlauf SUEs entwickelt. Dabei handelt es sich um jeweils einen schwerwiegenden Fall von Arthritis (CTCAE-Grad 2), traumatische Hämorrhagie (CTCAE-Grad 2), Azinuszellkarzinom der Speicheldrüse (CTCAE-Grad 2) und hämophile Arthropathie (CTCAE-Grad 1) (Tabelle 4-115).

Inzidenz der UEs von besonderem Interesse (EOSI)

Tabelle 4-116 zeigt die Inzidenz der verschiedenen EOSI. Zudem ist die Rate der EOSI pro Patientenjahr in Tabelle 4-117 dargestellt.

Tabelle 4-116: Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (EOSI) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 24.0) (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	319,10 (4,77)
EOSI-Kategorie mit höchstem CTCAE-Grad, n (%) und PT	Anzahl Patienten – n (%)
ALT erhöht (entsprechend den EOSI-Kriterien)	7 (100,0)
Grad 1	7 (100,0)
Gestörte Leberfunktion	7 (100,0)
Grad 1	6 (85,7)
Grad 2	1 (14,3)
ALT erhöht	7 (100,0)
AST erhöht	3 (42,9)
Infusionsbedingte Reaktionen	3 (42,9)
Grad 1	2 (28,6)
Grad 2	1 (14,3)
Arthralgie	1 (14,3)
Parosmie	1 (14,3)
Schwellung an der Einstichstelle	1 (14,3)
Potenzieller Fall von Hy's Law	0
Systemische Überempfindlichkeit	0
Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen	0
Thromboembolische Ereignisse	0
Entwicklung von Anti-FVIII neutralisierenden Antikörpern	0
ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, vg: Vektorgenome Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]; Tabelle 14.3.1.1.1, Tabelle 14.3.1.6.1.1, Tabelle	

14.3.1.6.1.2, Tabelle 14.3.1.6.1.3.1, Tabelle 14.3.1.6.2.1, Tabelle 14.3.1.6.2.2, Tabelle 14.3.1.6.2.3.1
--

Bei allen Patienten der 6E13-Kohorte (100 %) ist es bis zum vorliegenden Datenschnitt zu erhöhten ALT-Werten entsprechend EOSI gekommen (Tabelle 4-116). Dies entspricht der Zahl der UE-Meldungen erhöhter ALT-Werte. Es handelt sich dabei ausschließlich um milde bis mittelschwere UEs, darunter war kein schwerwiegendes Ereignis (Tabelle 4-116 zeigt die Inzidenz der verschiedenen EOSI. Zudem ist die Rate der EOSI pro Patientenjahr in Tabelle 4-117 dargestellt). Die Patienten mit erhöhten ALT-Werten sprachen gut nach durchschnittlich 8 (SD 3,9) Tagen auf die Behandlung mit Corticosteroiden an (Studie 270-201 CSR Datenschnitt 29.03.2021, Kapitel 12.3.1.3.1) [61].

Bei allen Patienten der 6E13-Gruppe (100 %) ist es im Studienverlauf zu Störungen der Leberfunktion gekommen. Dabei handelt es sich um erhöhte ALT- und AST-Werte. Bei 3 von 7 Probanden (42,9 %) ist es zu erhöhten ALT-Werten gekommen. Bis zum Datenschnitt ist kein schweres oder sehr schweres und kein schwerwiegendes Ereignis, welches die Leberfunktion betrifft, aufgetreten (Tabelle 4-116).

Ein Fall von arzneimittelinduziertem Leberschaden entsprechend Hy`s Law ist bis zum Datenschnitt nicht beobachtet worden (Tabelle 4-116). Drei Patienten der 6E13-Kohorte zeigten Reaktionen im Zusammenhang mit den BMN 270-Infusionen (Tabelle 4-116). Keines dieser Ereignisse ist bei mehr als einem Patienten aufgetreten (Interims-CSR 270-201, Kapitel 12.3.2). In der Studie sind bis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts keine systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen und keine anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen aufgetreten (Tabelle 4-116). Bis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ist kein thromboembolisches Ereignis aufgetreten, das die vordefinierten EOSI-Kriterien erfüllt (Tabelle 4-116). Zudem wurden keine Ereignisse gemeldet, die auf thromboembolische Ereignisse in Zeiten erhöhter FVIII-Aktivitätswerte hindeuten (Tabelle 4-116). Auch in der Studie 270-201 konnten nach sechs Jahren bei keinem der Studienteilnehmer neutralisierende FVIII-Antikörper entsprechend der EOSI-Kriterien nachgewiesen werden (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-117: Rate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (EOSI) pro Personenjahr während oder nach der Infusion von BMN 270 (Studie 270-201; 6E13-Population; Datenschnitt 29.03.2022)

Population	6E13 vg/kg KG BMN 270 (n=7)
Beobachtungszeitraum nach der Infusion (Personenjahre)	42,8
UE-Kategorie	Anzahl Ereignisse (Rate pro Personenjahr)
ALT erhöht (als EOSI berichtet)	8 (0,2)
Gestörte Leberfunktion	13 (0,3)
Potenzieller Fall von Hy`s Law	0

Infusions-bedingte Reaktion	3 (0,1)
Systemische Überempfindlichkeit	0
Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion	0
Thromboembolisches Ereignis	0
Entwicklung neutralisierender Anti-FVIII-Antikörper	0
ALT: Alaninaminotransferase, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest), kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, n: Anzahl	
Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.3.1.1.2	

Die Rate erhöhter ALT-Werte bei den Patienten der 6E13-Gruppe beträgt 0,2 und die der Leberfunktionsstörungen 0,3 pro Patientenjahr. Pro Patientenjahr sind bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 0,1 Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion aufgetreten. Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen sind bis zum vorliegenden Datenschnitt in der Studie nicht vorgekommen. Neutralisierende Antikörper sind bis zum Datenschnitt nicht als EOSI berichtet worden (Tabelle 4-117).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es handelt sich um GCP-konforme Studien und UEs werden in den Studien entsprechend international gültiger Standards erhoben und dokumentiert. Daher ist hinsichtlich der Erhebung und Dokumentation der Sicherheitsdaten von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Für andere Aspekte wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Zusammenfassung

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von BMN 270 als gut zu bewerten. Asymptomatisch erhöhte ALT-Werte werden nach der Infusion von BMN 270 sehr häufig beobachtet, sind gut beherrschbar und führen nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zu Leberschädigungen oder dauerhaften Störungen der Leberfunktion. Akut-Phase-Reaktionen auf BMN 270 sind in Einzelfällen zu erwarten, sind jedoch durch sorgfältige Überwachung des Patienten und entsprechende Sofortmaßnahmen ebenfalls beherrschbar. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die meisten der UEs nach der einmaligen Infusion von BMN 270 auftreten und das Risiko abnimmt, je länger die Infusion zurückliegt.

4.3.2.3.3.10 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-118: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Dokumente
270-201	<p>Studienprotokolle und SAPs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll inklusive Amendment 1-9 [10] - SAP Version 3.0 und DAP [55] <p>Klinische Studienberichte und Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6-Jahresdaten: TLG Interimsanalyse Datenschnitt 29.03.2022 [64] - 5-Jahresdaten: CSR Interimsanalyse Datenschnitt 29.03.2021 [61] - 4-Jahresdaten: CSR Interimsanalyse Datenschnitt 08.04.2020 [65] - 3-Jahresdaten: CSR Interimsanalyse Datenschnitt 01.04.2019 [66] <p>Studienregister:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clinicaltrials.gov ID: NCT02576795 [68] - EudraCT number: 2014-003880-38 [67] - ICTRP: NCT02576795 [70], EUCTR2014-003880-38 [69] <p>Publikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quinn et al. 2022 [20] - Fong et al. 2022 [71] - Pasi et al. 2021 [72] - Rosen et al. 2020 [73] - Pasi et al. 2020 [74] - Rangarajan et al. 2017 [22]
270-301	<p>Studienprotokolle und SAPs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll inklusive Amendment 1-6 [11] - Interim SAP Version 3.0 und DAP [83] <p>Klinische Studienberichte und Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2-Jahresdaten: TLG Interimsanalyse Datenschnitt 15.11.2021 [75] - 1-Jahresdaten: CSR Interimsanalyse Datenschnitt 16.11.2020 [76] - 26 Wochen: CSR Interimsanalyse Datenschnitt 30.04.2019 [77] <p>Studienregister:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clinicaltrials.gov ID: NCT03370913 [78] - EudraCT Nummer: 2017-003215-19 [80] - ICTRP: NCT03370913 [79], EUCTR2017-003215-19 [81] <p>Publikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quinn et al. 2022 [20] - Ozelo et al. 2022 [82] - Rosen et al. 2020 [73]
270-902	<p>Studienprotokolle und SAPs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll [94] - SAP [95] <p>Klinische Studienberichte und Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CSR Finale Analyse Datenschnitt 04.12.2019 [96] - CSR Interimsanalyse Datenschnitt 15.02.2019 [97]
<p>DAP: Data Access Plan, EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, ID: Identifier, SAP: statistischer Analyseplan, TLG: Tabellen Listen Grafiken</p>	

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität und Evidenzstufe

Im Rahmen einer Nutzenbewertung werden die Studien mit der höchsten, verfügbaren Evidenzstufe zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise herangezogen. Da es sich bei BMN 270 um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden handelt, basiert die Nutzenbewertung auf den Zulassungsstudien.

Bei der Studie 270-201 handelt es sich um eine nicht kontrollierte, prospektiv geplante Dosis-eskalationsstudie. Die Studie 270-301 ist eine einarmige, nicht kontrollierte, prospektiv geplante Studie. Beide Studien werden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt. Die Studien dauern noch an und die Zulassung von BMN 270 beruht in Europa nach Absprache mit der EMA auf Zwischenberichten der beiden Studien. Die EMA stuft BMN 270 als Arzneimittel von hoher Priorität ein [7]. Beide Studien sind nicht verblindet. Zum Vergleich mit der Standardtherapie bei schwerer Hämophilie A, d. h. der blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung mit FVIII-Ersatztherapien werden Daten aus der Vorgeschichte der Studienteilnehmer herangezogen (Vorher-/Nachher-Vergleich). Bei der Studie 270-201 handelt es sich dabei um retrospektive Daten aus der Krankenvorgeschichte oder Angaben der Patienten. Dies trifft auch auf die direkt in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer der Studie 270-301 (n=22) zu. Der historische Vergleich war in beiden Studien prospektiv geplant. Die derzeit vorliegenden Auswertungen entsprechen gemäß AM-NutzenV [14] der Evidenzstufe III retrospektiv vergleichende Studien. Hinsichtlich anderer Endpunkte, für die keine historischen Daten vorliegen, liegt die Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ vor. Zusätzlich wurde ein intra-individueller Vergleich bei der Analyse der Rollover-Population (n=112) der Studie BMN 270-301 durchgeführt, bei der die prospektiv, im Rahmen der NIS 270-902 erhobenen Daten, für einen intra-individuellen Vergleich mit BMN 270 genutzt werden. Bei diesem Kollektiv handelt es sich nach Einschätzung des pU gemäß AM-NutzenV [14] um Evidenzstufe II b d. h. prospektiv vergleichende Kohortenstudien.

Bei der Studie BMN 270-201 handelt es sich um eine noch andauernde, offene, nicht kontrollierte Phase 1/2 Dosis-eskalationsstudie (6E12, 2E13, 6E13 und nachträglich 4E13 Vektorgenome pro kg Körpergewicht [vg/kg KG] BMN 270) und die erste Studie, in der BMN 270 beim Menschen eingesetzt wurde [10]. Die Studie BMN 270-301 ist eine ebenfalls noch andauernde, nicht kontrollierte, einarmige, offene Phase 3 Studie, in der BMN 270 in einer Dosis von 6E13 vg/kg KG eingesetzt wird [11]. Das Studiendesign 270-301 wurde vor der Rekrutierung mit der EMA und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) abgestimmt. Darüber hinaus empfiehlt die FDA, dass vor der Anwendung einer

experimentellen Gentherapiebehandlung über einen Zeitraum von sechs Monaten Ausgangsdaten von Patienten erhoben werden. Während der wissenschaftlichen Beratung in den Jahren 2017 und 2018 im Rahmen des PRIME-Programms der EMA erkannte das CHMP an, dass das Design der Studie 270-301 angemessen war.

Die 6E13-Kohorte der Studie 270-201 unterscheidet sich von der Studie 270-301 dadurch, dass bei diesen Patienten Corticosteroide auch prophylaktisch und nicht nur therapeutisch wie in der Studie 270-301 eingesetzt wurden. Außerdem unterscheiden sich die Kriterien zwischen den Studien etwas, ab wann Corticosteroide therapeutisch eingesetzt werden dürfen. An beiden Studien nehmen mit FVIII-vorbehandelte Männer mit schwerer Hämophilie A teil, bei denen keine FVIII-Inhibitoren in der Historie vorliegen, keine Anti-AAV5-Antikörper nachweisbar sind und eine FVIII-Restaktivität von höchstens einer internationalen Einheit pro Deziliter (IE/dl) vorliegt. Dabei entspricht 1 IE des Gerinnungsfaktors laut der Querschnitts-Leitlinie „der Messgröße „100%“ und ist definiert als diejenige Aktivität, die in 1 ml eines Plasmapools gesunder Spender enthalten ist“ [6]. Mit Ausnahme eines Patienten haben sich alle Patienten vor der Behandlung mit BMN 270 einer blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung mit FVIII-Ersatztherapien unterzogen. Die Patienten der Studie 270-301 teilen sich in zwei Kohorten auf, und zwar in Patienten, die direkt in die Studie aufgenommen wurden, und in Patienten, die zuvor an einer prospektiven nicht interventionellen Studie (NIS BMN 270-902) teilgenommen haben und anschließend in die Studie 270-301 übergehen (sogenannte Rollover-Patienten). Der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegende Datenschnitt zur Wirksamkeit von BMN 270 bezieht sich auf die intention-to-treat (ITT)-Population, welche sich nochmals unterteilt in die modifizierte ITT (mITT)-Population (Ausschluss von zwei Patienten, die mit dem humanen Immunodefizienz-Virus [HIV] infiziert waren), die Rollover-Population, welche zuvor an der NIS 270-902 teilgenommen hatte, und in die direkt eingeschlossenen Patienten der Studie 270-301, die nicht zuvor an der NIS 270-902 teilgenommen haben.

Bei den Patienten der Studie 270-201 und den direkt in die Studie 270-301 aufgenommenen Patienten liegen retrospektive Angaben zur Vorbehandlung mit FVIII-Ersatztherapien und zur Blutungsrate vor, die den Krankenakten oder Angaben der Patienten entstammen. Die retrospektiven Daten zur FVIII-Vortherapie und Blutungsrate wurden für einen intra-individuellen Vergleich mit BMN 270 herangezogen. Bei der Betrachtung der Rollover-Population der Studie BMN 270-301 werden die prospektiv im Rahmen der NIS 270-902 erhobenen Daten für den intra-individuellen Vergleich mit BMN 270 genutzt.

Bei den klinischen Studien 270-201 und 270-301, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, handelt es sich um einarmige Studien, so dass ein adjustierter indirekter Vergleich auf der Grundlage eines Brückenkomparators nicht möglich ist. Es wurde jedoch eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt, bei der Daten aus der Studie 270-301 der Rollover-Population (n=112) verwendet wurden, um die Blutungsergebnisse mit den Probanden der Studie 270-902 zu vergleichen, welche nicht in die Studie 270-301 aufgenommen wurden, keine Antikörper gegen AAV5 aufwiesen, eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 6 Monaten hatten, und keine fehlenden Daten für Variablen aufwiesen (n=73), die in

den Propensity-Score einfließen (n=73). Zu den Ausgangsmerkmalen, die für den Propensity Score herangezogen wurden, gehörten das Alter, der Body-Mass-Index, das Vorhandensein von Problemgelenken, die Region, frühere Behandlungen, Inanspruchnahme von Behandlungen und ABR behandelter Blutungen. Die Variablen wurden auf der Grundlage einer statistischen Analyse (d. h. einer schrittweisen Regression) und der klinischen Relevanz ausgewählt. Die Kontrollkohorte wurde anhand der standardisierten Mortalitätsrate neu gewichtet, um sie an die Ausgangsmerkmale der Interventionskohorte anzupassen. Insgesamt waren die Ergebnisse ähnlich wie in der Studie 270-301, wobei BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe mit einer Verringerung der mittleren ABR von -3,6 sowohl für behandelte Blutungen (0,8 vs. 4,4, $P < 0,001$) als auch für alle Blutungen, inklusive der nicht behandelten Blutungen, (1,4 vs. 5,0, $P < 0,001$) verbunden war. Ebenso war BMN 270 mit einem höheren Anteil von Patienten ohne behandelte Blutungsereignisse (79,5 % gegenüber 32,9 %, absoluter Unterschied 46,6 %, $P < 0,001$) und einem höheren Anteil von Patienten ohne jegliche Blutungsereignisse (52,7 % gegenüber 28,5 %, absolute Differenz 24,2 %, $P = 0,003$) im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe. [13]

Darüber hinaus wurde in einem adjustierten indirekten Vergleich die Studie 270-301 (modifizierte Behandlungsabsicht ausschließlich HIV-positiver Probanden [mITT], n=132) mit den aggregierten Ausgangsmerkmalen verglichen, die für die HAVEN 3-Gruppe D (n=63, 1,5 mg/kg wöchentlich) berichtet wurden. Zu den Ausgangsmerkmalen, die für den Abgleich herangezogen wurden, gehörten das Alter, die Rasse, der Body-Mass-Index (BMI), die Blutungshäufigkeit und vorherige Behandlungen, was zu einer effektiven Stichprobengröße (ESS) von 76,2 führte. Nach dem Matching war die mittlere ABR für behandelte Blutungen, alle Blutungen und behandelte Gelenksblutungen für BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab niedriger. Insbesondere war die mittlere ABR für alle Blutungen (unabhängig davon, ob die Blutungen mit FVIII behandelt wurden) für BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab signifikant niedriger (1,82 vs. 3,30, Ratenverhältnis [RR] 0,55, 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,33-0,93). Nach dem Matching waren die Teilnehmer der 270-301-Studie im Vergleich zur HAVEN-3-Studie bei allen Blutungsarten mit höherer Wahrscheinlichkeit blutungsfrei. Insbesondere war der Anteil der Teilnehmer mit null behandelten Blutungsereignissen (80 % gegenüber 56 %, Odds Ratio [OR] 3,25, 95 % KI 1,53-6,90) und null behandelten gemeinsamen Blutungsereignissen (86 % gegenüber 68 %, OR 2,75, 95 % KI 1,20-6,31) bei BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab deutlich höher. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (bei der das Alter aus dem Matching entfernt wurde, was den ESS auf 111,5 erhöhte) die Analyse des Basisfalls und zeigen, dass BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab mit einer niedrigeren mittleren ABR und einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, dass die Teilnehmer bei allen Blutungssubtypen blutungsfrei sind (HAVEN 3 Gruppe D, n=63) (Publikation durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden [COMP] ausstehend).

Gemäß IQWiG kann auch aus Studien niedrigerer Ergebnissicherheit z. B. einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten ein Nutzen einer Intervention abgeleitet werden, wenn ein „dramatischer“ Effekt nachgewiesen werden kann. Voraussetzung für einen dramatischen Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs

der Erkrankung. Näherungsweise wird ein Effekt dann als dramatisch und nicht mehr allein durch Störgrößen erklärbar angesehen, wenn dieser auf einem Niveau von 1 % signifikant ist und das RR den Wert von 10 übersteigt [15].

Bei Hämophilie A handelt es sich um eine bislang nicht heilbare, genetisch bedingte Erkrankung. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hämophilie A sind eine lebenslange blutungsverhütende Prophylaxe und begleitende anlassbezogene FVIII-Therapien erforderlich. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der FVIII-Ersatztherapien sind häufige Injektionen, oftmals mehrmals wöchentlich, nötig, um Blutungen zu vermeiden und die Gelenke zu schützen. Dennoch kommt es zu Durchbruchblutungen und langfristig zu Gelenkschäden und dauerhaften Behinderungen. Daten aus Deutschland zeigen, dass selbst bei frühzeitig eingeleiteter Prophylaxe nach 10 Jahren Gelenkschäden auftreten [4].

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials soll für nicht randomisierte Studien nicht erfolgen [1]. Die Ergebnissicherheit der bei der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Zwischenauswertungen wird als **Anhaltspunkt** eingeschätzt.

Validität der Endpunkte

Die in den Studien 270-201 und 270-301 erhobenen Endpunkte sind validiert und bei den meisten Endpunkten handelt es sich um Parameter, die standardmäßig in Hämophilie-Studien erhoben werden.

Grundsätzlich gilt die annualisierte Blutungsrate aus Sicht des G-BA bei Hämophilie als valider Morbiditätsendpunkt [31]. Da die ABR der behandelten Blutungen klinisch relevant ist, hat die FDA gefordert, dass der primäre Endpunkt von der Veränderung der FVIII-Aktivität in die ABR der behandelten Blutungen in Woche 104 nach Behandlung mit BMN-270 geändert wird. Die Patienten führen während der Studien 270-201 und 270-301 Tagebücher, in denen sie die Blutungsereignisse und ihren FVIII-Verbrauch eintragen und werden während jeder Visite hierzu befragt. Es erscheint insgesamt unwahrscheinlich, dass ein und derselbe Patient Blutungsereignisse vor Beginn der BMN 270-Studien unter FVIII-Prophylaxe anders bewertet haben sollte als während der Studien. Dennoch können sich unter nicht kontrollierten Bedingungen erhobene Daten von der Studiensituation unterscheiden. Zudem handelt es sich bei den derzeit vorliegenden Auswertungen zur Vorbehandlung um retrospektive Angaben, die grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Bei einer Gentherapie als Einmalbehandlung ist die Versorgungssituation mit nicht kontrollierten Studien vergleichbar, da nach der Applikation keine weitere Intervention stattfindet. Die Operationalisierungen bezüglich der Blutungsendpunkte unterscheiden sich etwas zwischen den Studien 270-201 und 270-301.

Bei den sogenannten „Rollover“-Patienten der Studie 270-301, die aus der prospektiven NIS 270-902 in die Studie 270-301 wechselten, wurden die Daten zur Vorbehandlung und zum Vorverlauf jedes einzelnen Patienten demgegenüber prospektiv erhoben. Die Operationalisierung der Endpunkte unterscheidet sich zwischen der NIS 270-902 und der BMN 270-Studie 270-301 nicht.

Bei den Endpunkten bezogen auf den FVIII-Verbrauch handelt es sich um weitgehend objektive Parameter. Die Operationalisierung des annualisierten FVIII-Verbrauchs unterscheidet sich nicht zwischen den Studien. Ansonsten gelten dieselben Einschränkungen hinsichtlich der retrospektiven Datenerhebung wie oben für die Blutungsereignisse beschrieben. Die Entscheidung, ob die vorherige FVIII-Prophylaxe wieder eingeleitet wird, obliegt dem Prüfarzt nach Absprache mit dem Monitor.

Der WPAI zur Messung krankheitsbedingter Arbeitsausfälle und Beeinträchtigungen im Alltag ist bei verschiedenen Krankheiten validiert [36, 37].

Die FVIII-Aktivität ein sehr wichtiger objektiver Endpunkt, mit welchem die Hämophilie und der Schweregrad der Erkrankung diagnostiziert werden – 5 % bis <40 % FVIII-Aktivität entsprechen einer milden Hämophilie, 1-5 % einer moderaten Hämophilie und <1 % einer schweren Hämophilie [16]. Der Normbereich liegt bei 50-150 % FVIII-Aktivität und >40 % FVIII-Aktivität wird typischerweise als der "nicht-hämophile Bereich" bezeichnet.

Gemäß der „Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products“ der EMA ist die FVIII-Aktivität ein bei Hämophilie validierter und allgemein akzeptierter Surrogatendpunkt [12]. Die FVIII-Aktivität wird in den BMN 270-Studien übereinstimmend mit dem europäischen Arzneibuch unter Einsatz eines chromogenen Assays bestimmt [33] und ist somit validiert. Zusätzlich wird ein einstufiger Gerinnungstest eingesetzt. Da es sich um einen objektiven Laborparameter handelt wird der Endpunkt durch das offene Design der Studie nicht verzerrt. Bei Hämophilie A sind keine Spontanheilungen bekannt und eine langfristige Stimulation der endogenen FVIII-Synthese kann bei Patienten mit schwerer Hämophilie A nach Absetzen der FVIII-Prophylaxe nur durch einen Erfolg der Gentherapie erklärt werden.

Die zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzten Instrumente Haemo-QoL-A-Fragebogen [51, 53] und EQ-5D-5L VAS (nur 270-301) [31] sind validiert und als patientenrelevant anerkannt [23].

Unerwünschten Ereignisse werden in beiden Studien nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet. Daher sind diese validiert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Hämophilie A ist eine X-chromosomal vererbte Gerinnungsstörung, die mit einem Mangel an FVIII einhergeht. Die FVIII-Restaktivität bestimmt die Häufigkeit auftretender zu behandelnden Blutungen und ab einem Faktorspiegel unter 1 % gilt die Hämophilie A als schwer. Bei Patienten mit schwerer unbehandelter Hämophilie A können bis zu 90 Blutungen pro Jahr auftreten. Goldstandard der Therapie der Hämophilie ist die regelmäßige Dauerprophylaxe mit Infusionen von Faktorpräparaten und zusätzlichen Infusionen bei Durchbruchblutungen oder Verletzungen [4]. Ziel der Prophylaxe ist es, chronische Gelenkerkrankungen zu verhindern oder zu verzögern [84].

Da der genetische Defekt bei Hämophilie A nicht heilbar ist, sind die Patienten lebenslang auf exogene Faktor-Präparate angewiesen [23]. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe sinken die FVIII-Plasmaspiegel über im Mittel 16,5 bzw. fast 60 Stunden pro Woche unter die kritischen Werte von 1 bzw. 5 IE/dl. Selbst bei 100 %-iger Adhärenz unterschreiten die FVIII-Werte rechnerisch während 10,0 bzw. 57,4 Stunden/Woche die

Grenzwerte von 1 bzw. 5 IE/dl. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko von Blutungen und Hämarthrosen zunimmt, je länger die FVIII-Spiegel unterhalb von 1 IE/dl bleiben [25].

Hämophilie-Patienten, die FVIII-Therapien nur sporadisch bei Bedarf einsetzen, sind deutlich therapietreuer als Patienten, die FVIII-Therapien regelmäßig z. B. zur Prophylaxe nutzen. Um Blutungen zu behandeln oder zu verhindern und deren kritische Langzeitfolgen zu vermeiden oder hinauszuzögern, ist es essentiell, dass die Patienten sich an die ihnen verordnete Therapie bestmöglich halten [21]. Selbst wenn die Prophylaxe nur zeitweise nicht eingehalten wird oder Blutungen zu spät behandelt werden, kann dies langfristig zu dauerhaften Gelenkschäden führen [21, 30]. Hämophilie-Patienten nennen Zeitmangel und die mit den FVIII-Ersatztherapien verbundenen Unannehmlichkeiten als Hauptgründe, Blutungen nicht frühzeitig zu behandeln oder sich nicht einer vorbeugenden Therapie zu unterziehen [98]. Gemäß einer gemeinsamen Stellungnahme der GTH und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol sind eine Erhöhung der Lebensqualität und/oder Compliance durch längere Injektionsintervalle von FVIII-Präparaten wichtige Ziele bei Hämophilie A-Patienten [99]. Durch eine Gentherapie wie BMN 270 können Schwankungen der FVIII-Spiegel, häufige Infusionen und Probleme mit der Therapietreue größtenteils verhindert werden, und die Patienten können ein weitgehend normales Leben führen [47].

Gemäß VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel für seltene Leiden bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden [1].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von BMN 270

Tabelle 4-119 zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Studie 270-301.

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der Studie 270-301 zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von BMN 270 zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Mortalität				
In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall, der laut den Prüfern nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel BMN 270 in Zusammenhang stand.				Keine Aussage möglich
Morbidität				
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	4,83 (6,47)	5,43	5,42 (9,96)	Nicht-

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,75 (2,44)	(10,04) 0,75 (2,31)	0,85 (2,52)	quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-4,08 (6,57)	-4,68 (10,09)	-4,57 (10,07)	
95 % KI	-5,31, -2,85	-6,42, - 2,94	-6,29, -2,85	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Gelenkblutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	2,80 (4,26)	2,92 (4,89)	2,89 (4,86)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,48 (1,77)	0,47 (1,64)	0,50 (1,66)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-2,32 (4,30)	-2,46 (4,91)	-2,40 (4,91)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen im Zielgelenk / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	0,47 (1,55)	0,65 (2,60)	0,64 (2,58)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,07 (0,37)	0,06 (0,34)	0,05 (0,34)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-0,41 (1,46)	-0,59 (2,56)	-0,58 (2,54)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Spontanblutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	1,96 (3,45)	1,99 (3,60)	2,00 (3,57)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,40 (1,66)	0,37 (1,53)	0,42 (1,65)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-1,56 (3,24)	-1,63 (3,41)	-1,58 (3,43)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen bedingt durch Trauma / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	2,87 (5,20)	3,44 (9,02)	3,41 (8,96)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,35 (1,12)	0,39 (1,11)	0,43 (1,18)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-2,52 (5,24)	-3,06 (9,04)	-2,98 (9,00)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl unbehandelter und behandelter Blutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	5,36 (6,93)	6,00 (11,14)	5,97 (11,06)	Nicht- quantifizierbar

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	1,23 (2,54)	1,26 (2,43)	1,38 (2,73)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-4,13 (6,93)	-4,73 (11,10)	-4,59 (11,10)	
Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen – [Anzahl Patienten n (%)]				
Baseline	36 (32,1)	43 (32,6)	43 (32,1)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe	83 (74,1)	95 (72,0)	95 (70,9)	
Jährlicher exogener FVIII-Verbrauch (AFU) – [IE/kg KG / Jahr]				
Baseline AFU – Mittelwert (SD)	3961,17 (1751,47)	4111,48 (1747,78)	4113,69 (1738,92)	Beträchtlich
Post-Prophylaxe AFU – Mittelwert (SD)	69,90 (209,22)	76,19 (205,09)	85,39 (229,80)	
Δ AFU vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-3891,27 (1761,17)	-4035,29 (1747,47)	-4028,31 (1735,80)	
95 % KI	-4221,0, - 3561,5	-4336,2, - 3734,4	-4324,9, - 3731,7	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Änderung der jährlichen FVIII-Infusionsrate (AFR) – [Anzahl Infusionen / Jahr]				
Baseline AFR – Mittelwert (SD)	135,87 (51,99)	138,13 (57,23)	137,55 (57,04)	Beträchtlich
Post-Prophylaxe AFR – Mittelwert (SD)	2,59 (8,53)	2,72 (8,26)	3,03 (8,95)	
Δ AFR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-133,28 (52,02)	-135,41 (57,32)	-134,52 (57,34)	
95 % KI	-143,0, - 123,5	-145,3, - 125,5	-144,3, - 124,7	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
EQ-5D-5L VAS – [Punkte]²				
Baseline – Mittelwert (SD)	80,83 (15,21)	80,11 (15,27)	79,81 (15,79)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	83,65 (14,95)	83,07 (15,16)	82,95 (15,28)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD)	3,24 (11,70)	3,17 (11,87)	3,35 (11,93)	
95 % KI	1,01, 5,47	1,08, 5,25	1,27, 5,43	
p-Wert	0,0048	0,0032	0,0018	

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität (WPAI+CIQ:HS) – [%]³				
Baseline – Mittelwert (SD)	16,82 (21,07)	17,98 (21,37)	18,24 (21,75)	Nicht- quantifizierbar
Woche 104 – Mittelwert (SD)	12,12 (22,54)	13,58 (23,12)	13,52 (22,97)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-5,34 (22,70)	-4,79 (23,95)	-5,12 (24,10)	
95 % KI	-9,78, -0,90	-9,10, - 0,48	-9,42, -0,82	
p-Wert	0,0188	0,0296	0,0200	
Änderung der hFVIII-Aktivität mittels chromogenem Assay – [IE/dl]				
Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	13,01 (23,74)	12,64 (22,86)	12,54 (22,71)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	23,11 (33,90)	23,04 (32,94)	22,74 (32,79)	
Δ Woche 104 vs. Baseline (SD) ⁴	22,11 (33,90)	22,04 (32,94)	21,74 (32,79)	
95 % KI	15,76, 28,46	16,37, 27,71	16,14, 27,34	
p-Wert	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Änderung der hFVIII-Aktivität mittels einstufigem Gerinnungstest – [IE/dl]				
Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	11,39 (19,65)	11,04 (19,05)	10,94 (18,93)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	36,24 (48,72)	36,07 (47,25)	35,61 (47,04)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	35,24 (48,72)	35,07 (47,25)	34,61 (47,04)	
95 % KI	26,12, 44,37	26,94, 43,21	26,57, 42,65	
p-Wert	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Lebensqualität				
Häemo-Qol-A Gesamtscore – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	75,89 (72,79, 78,99)	75,86 (73,13, 78,60)	75,98 (73,28, 78,69)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,90 (79,80, 86,01)	82,89 (80,15, 85,63)	82,93 (80,22, 85,63)	

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	7,01 (5,24, 8,78)	7,02 (5,40, 8,65)	6,94 (5,34, 8,55)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Körperlichen Funktionsfähigkeit – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	71,20 (67,40, 75,01)	70,33 (66,89, 73,78)	70,26 (66,85, 73,67)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	76,47 (72,66, 80,29)	75,16 (71,71, 78,62)	74,87 (71,45, 78,28)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	5,27 (2,95, 7,58)	4,83 (2,64, 7,02)	4,61 (2,42, 6,79)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Rollenfunktionsfähigkeit – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	79,22 (76,12, 82,33)	78,29 (75,50, 81,08)	78,33 (75,58, 81,08)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	86,43 (83,32, 89,54)	85,80 (83,00, 88,59)	85,83 (83,07, 88,59)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	7,21 (5,20, 9,21)	7,50 (5,62, 9,39)	7,50 (5,64, 9,37)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Sorgen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	78,71 (74,61, 82,81)	78,54 (74,90, 82,18)	78,68 (75,09, 82,27)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	85,36 (81,25, 89,47)	85,72 (82,07, 89,36)	85,84 (82,24, 89,44)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	6,65 (3,66, 9,64)	7,18 (4,49, 9,86)	7,16 (4,51, 9,81)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Konsequenzen von Blutungen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	73,05 (69,24, 76,85)	73,58 (70,22, 76,95)	73,78 (70,46, 77,11)	Nicht- quantifizierbar (mindestens

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,92 (79,11, 86,74)	83,76 (80,38, 87,13)	83,89 (80,55, 87,23)	beträchtlich)
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	9,88 (7,35, 12,40)	10,17 (7,91, 12,44)	10,11 (7,87, 12,34)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A emotionale Auswirkungen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	78,59 (75,21, 81,98)	78,20 (75,11, 81,29)	78,28 (75,22, 81,33)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,02 (78,63, 85,41)	81,39 (78,29, 84,49)	81,43 (78,36, 84,49)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	3,43 (0,50, 6,36)	3,20 (0,55, 5,84)	3,15 (0,51, 5,78)	
p-Wert	0,0220	0,0181	0,0193	
Haemo-Qol-A Sorgen hinsichtlich der Behandlung – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	74,72 (69,84, 79,60)	76,39 (72,10, 80,67)	76,68 (72,44, 80,93)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	84,19 (79,31, 89,06)	85,15 (80,86, 89,45)	85,37 (81,12, 89,62)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	9,47 (6,31, 12,63)	8,77 (5,90, 11,64)	8,69 (5,85, 11,53)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	70,00 (65,38, 74,62)	67,88 (63,48, 72,27)	68,36 (64,00, 72,72)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	80,06 (75,42, 84,69)	77,45 (73,04, 81,87)	77,18 (72,80, 81,57)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	10,06 (6,07, 14,05)	9,57 (5,76, 13,38)	8,83 (5,00, 12,65)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Sicherheit & Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse (UEs) – [Anzahl der Patienten n (%)]				
Mindestens ein UE	112 (100,0)	132 (100,0)	134 (100,0)	Nicht- quantifizierbar
Mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3	33 (29,5)	41 (31,1)	42 (31,3)	
Mindestens ein behandlungsbedingtes UE	104 (92,9)	122 (92,4)	123 (91,8)	
Therapieabbrüche wegen UEs	0	0	0	
Mindestens ein SUE	19 (17,0)	23 (17,4)	24 (17,9)	
Mindestens ein SUE mit Schweregrad ≥ 3	16 (14,3)	18 (13,6)	19 (14,2)	
Mindestens ein behandlungsbedingtes SUE	3 (2,7)	5 (3,8)	5 (3,7)	
Todesfälle	1 (0,9)	1 (0,8)	1 (0,7)	
UEs von besonderem Interesse (EOSI) – [Anzahl der Patienten n (%)]				
Mindestens ein EOSI (ALT erhöht)	100 (89,3)	118 (89,4)	119 (88,8)	Nicht- quantifizierbar
mit Schweregrad ≥ 3	9 (8,0)	11 (8,3)	11 (8,2)	
Mindestens ein EOSI (UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion)	100 (89,3)	118 (89,4)	119 (88,8)	
mit Schweregrad ≥ 3	10 (8,9)	14 (10,6)	14 (10,4)	
Mindestens ein EOSI (Infusionsassoziierte Reaktionen)	40 (35,7)	48 (36,4)	50 (37,3)	
mit Schweregrad ≥ 3	2 (1,8)	3 (2,3)	3 (2,2)	
Mindestens ein EOSI (Infusionsbedingte Reaktionen)	8 (7,1)	12 (9,1)	12 (9,0)	
mit Schweregrad ≥ 3	2 (1,8)	3 (2,3)	3 (2,2)	
Mindestens ein EOSI (Systemische Überempfindlichkeit)	5 (4,5)	7 (5,3)	7 (5,2)	
mit Schweregrad ≥ 3	1 (0,9)	2 (1,5)	2 (1,5)	
<p>Δ: Änderung, ABR: Annualisierte Blutungsrate (<i>annualised rate of bleeding</i>), AFU: annualisierter FVIII-Verbrauch (<i>annualised FVIII usage</i>), AFR: annualisierte FVIII-Infusionsrate, ALT: Alanin-Aminotransferase, dl: Deziliter, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (<i>event of special interest</i>), EQ-5D-5L: EuroQoL, 5 Dimensionen, 5 Level, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, hFVIII: Humaner Gerinnungsfaktor VIII, IE: internationale Einheit, ITT: <i>Intention-to-treat</i>, KI: Konfidenzintervall, LSM: Kleinstes quadratisches Mittel (<i>least square mean</i>), mITT: <i>Modified intention-to-treat</i>, n: Anzahl, p: Wahrscheinlichkeit (<i>probability</i>), QoL: Lebensqualität (<i>quality of life</i>), SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus, WPAI+CIQ:HS: <i>Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific</i></p> <p>¹ Ausschluss von zwei Patienten mit HIV-Infektion.</p> <p>² Skalenspannweite: 0 (denkbar schlechtesten Zustand) bis 100 (denkbar bestmöglicher Zustand) Punkte.</p>				

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
³ 0 % entspricht keiner Beeinträchtigung und 100 % entspricht voller Beeinträchtigung. ⁴ Die Patienten erhielten zu Baseline eine prophylaktische Behandlung mit FVIII-Ersatzprodukten. Da keine Auswaschphase stattgefunden hat, waren somit die Werte zu Baseline durch die Prophylaxe künstlich erhöht. Zur Berechnung der Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde ein Baseline Wert von 1 IE/dl angenommen, da davon ausgegangen wird, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Prophylaxe eine FVIII-Aktivität von ≤ 1 IE/dl zeigen (Einschlusskriterium).				

Mortalität

In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall, welcher über die UEs erhoben wurde. Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit BMN 270. In der Studie 270-201 kam es zu keinem Todesfall.

Morbidität

Rate behandelter Blutungen pro Jahr

Die Vermeidung von Blutungen ist eines der obersten Therapieziele bei Hämophilie A in Deutschland und weltweit [6, 16, 17]. Insgesamt ergibt sich auf Basis des Vorher-Nachher-Vergleichs für die Blutungsendpunkte ein Zusatznutzen zugunsten von BMN 270, dieser ist aber aufgrund der einarmigen Studie nicht quantifizierbar, entspricht aber einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund des statistisch hochsignifikanten Vorteils von BMN 270.

Die Behandlung mit BMN 270 führt zu einer statistisch hochsignifikanten und klinisch relevanten Reduktion der jährlichen Blutungsrate (ABR), welche eine FVIII-Ersatztherapie erfordern. Wie in der pivotalen Studie 270-301 erhoben wurde, sinkt die ABR in der ITT-Population im Vergleich zu Baseline um -4,57 (95 % KI: -6,29, -2,85, $p < 0,0001$). Insgesamt zeigten die Patienten im Post-Prophylaxe-Zeitraum von mindestens 104 Wochen eine Rate von 0,85 behandlungsbedürftigen Blutungen pro Jahr. Die Reduktion der jährlichen Blutungsrate (ABR) in der Subpopulation der „Rollover“-Patienten fällt vergleichbar statistisch signifikant und klinisch relevant aus. Eine Reduktion der ABR behandelter Blutungen auf eine ABR < 1 wird ebenso in der Studie 270-201 im Post-Prophylaxe-Zeitraum (≥ 6 Jahre) erzielt.

Bei der Betrachtung der behandelten Blutungen nach Lokalisation und Art der Blutung, zeigt sich ebenfalls der Vorteil von BMN 270 und die deutliche Reduktion der jeweiligen Blutungen durch die Therapie. In der ITT-Population kann eine ABR von behandelten Gelenkblutungen von 0,50 (SD 1,66) festgestellt werden, was einer Reduktion der ABR von 82,7 % entspricht. Die Gelenkblutungen führen bei den Hämophilie A-Patienten zu Langzeitschäden in den Gelenken. Die Blutungen im „Zielgelenk“ (Problemgelenke, siehe

Abschnitt Operationalisierung 4.3.2.3.3.1) sind durch die BMN 270-Therapie nahezu komplett verschwunden, sodass die ITT-Probanden im Zeitraum Post-Prophylaxe im Mittel nur 0,05 (SD 0,34) behandlungsbedürftige Blutungen pro Jahr erfahren. Spontanblutungen sind gefährlich für Patienten mit schwerer Hämophilie A, sodass die deutliche Reduktion der behandelten Spontanblutungen durch BMN 270 einen erheblichen Einfluss auf die Patienten hat. Während zu Studieneinschluss die Patienten im Mittel 2,00 (SD 3,57) behandlungsbedürftige Spontanblutungen pro Jahr hatten, traten nach der Behandlung nur noch im Mittel 0,42 (SD 1,65) behandlungsbedürftige Spontanblutungen pro Jahr auf. Durch die Verringerung der Blutungsereignisse sinkt das Risiko der Patienten für Spontanblutungen, die eine Behandlung benötigen, in einem relevanten Ausmaß. Zu Baseline hatten die Patienten der ITT-Population im Mittel 3,41 (SD 8,96) zu behandelnde Blutungen, welche durch Trauma ausgelöst wurden. Im Post-Prophylaxe-Zeitraum sinkt die ABR auf 0,43 (SD 1,18) Trauma-bedingte Blutungen, welche eine FVIII-Ersatztherapie benötigen. Die ABR behandelter Blutungen nach Lokalisation und Art der Blutung nach der Behandlung mit BMN 270 weicht in der „Rollover“-Population nicht stark von der der ITT-Population ab. Auch die 270-201 Studie bestätigt die Ergebnisse der deutlichen Reduktion zu behandelnder Blutungen verschiedener Lokalisationen und Arten auf eine ABR von <0,5.

Die drastische Senkung der behandlungsbedürftigen Blutungen auf eine ABR <1 geht einher mit den Ergebnissen der gesteigerten Lebensqualität nach der Behandlung mit BMN 270. Hervorzuheben sind hier besonders die in der Studie 270-301 gemessene hochsignifikant gesteigerte körperliche Aktivität und Rollenfunktion ($p < 0,0001$) gemessen mittels des Haemo-QoL-A Fragebogens, welcher im Abschnitt Lebensqualität der Zusammenfassung näher beschrieben werden.

Insgesamt zeigt sich, dass die Rate der behandelten Blutungsereignisse nach der Infusion von BMN 270 sehr niedrig ist und insbesondere die niedrige Rate an Gelenkblutungen könnte klinisch von höchster Relevanz sein. Bereits eine oder zwei spontane Gelenkblutungen sind bei Patienten mit Hämophilie A langfristig mit Schädigungen der Gelenke verbunden und daher könnte die Minimierung der Häufigkeit von Gelenkblutungen das Fortschreiten der Arthropathie verhindern oder verlangsamen [18].

Jährliche Rate aller Blutungen, einschließlich behandelter und unbehandelter Blutungen

Bei der Betrachtung aller Blutungen zeigt sich, dass BMN 270 nicht nur bei den behandlungsbedürftigen Blutungen einen Vorteil gegenüber Baseline aufweist, sondern ebenso bei den gemeldeten Blutungen, die nicht behandelt wurden. Die gesamte Blutungsrate der ITT-Population reduziert sich von einer ABR zu Baseline von 5,97 (SD 11,06) auf eine Blutungsrate von 1,38 (SD 2,73), beziehungsweise von 5,36 (SD 6,93) auf eine Blutungsrate von 1,23 (2,54) in der „Rollover“-Population. Der Rückgang von -4,59 (SD 11,10), beziehungsweise -4,13 (SD 6,93) Blutungen pro Jahr hat einen erheblichen Einfluss auf die Patienten. In der Studie 270-201 wurden ausschließlich behandlungsbedürftige Blutungen erhoben.

Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen

Durch die Therapie mit BMN 270 hatten 74,1 % der Rollover-Patienten der Studie 270-301 auch nach mehr als zwei Jahren nicht eine behandlungsbedürftige Blutung. In der gesamten ITT-Population lag der prozentuale Anteil bei 70,9 %. Nach Erreichen einer Faktor-VIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl durch die Therapie mit BMN 270, waren 4/7 Probanden der 6E13-Kohorte (57,1 %) im Nachbeobachtungszeitraum von ≥ 6 Jahren blutungsfrei.

Jährlicher exogener Faktor-FVIII-Verbrauch

Die Patienten mit schwerer Hämophilie A haben vor der Behandlung mit BMN 270 FVIII als Prophylaxe erhalten. Durch die Therapie mit BMN 270 sind alle Teilnehmer der Studie 270-201 frei von Prophylaxe. Zum vorliegenden Datenschnitt (15.11.2021) sind sechs (von n=134, <5%) Teilnehmer der Studie 270-301 in der Woche 58-165 nach dem Gentransfer zur Prophylaxe mit exogenem FVIII-Produkt zurückgekehrt.

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion des jährlichen FVIII-Verbrauchs (AFU) durch die Behandlung mit BMN 270. Während bei den Patienten der ITT-Population zu Baseline im Mittel ein AFU von 4113,69 IE/kg KG/Jahr (SD 1738,92) nötig war, reduzierte sich der Verbrauch um -4028,31 (SD 1735,80, $p < 00001$) auf eine mittlere AFU von 85,39 IE/kg KG /Jahr (SD 229,80) im gesamten Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren. Die Reduktion des FVIII-Verbrauchs um 97,9 % kann als dramatisch eingestuft werden und kann allein durch das Einwirken von Störfaktoren nicht erklärt werden. Die dramatische Reduktion des FVIII-Verbrauchs wurde auch in der Rollover-Population (98,2 %) und in der 6E13-Kohorte der 270-201 Studie (96,5 %) in einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Jahren festgestellt.

Nach den Querschnittsleitlinien der BÄK stellt die „Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben“ ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung dar [6]. Gemäß AM-NutzenV liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, *eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung*, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [14]. Bei der Zielpopulation von BMN 270 handelt es sich um Patienten mit Hämophilie A, die aufgrund der Schwere der Erkrankung in der Regel lebenslang auf eine FVIII-Prophylaxe angewiesen sind bzw. diese, wenn möglich, einhalten sollten, um unter Umständen schwerwiegende Spätfolgen bis hin zu dauerhafter Behinderung zu verhindern oder hinauszuzögern. Mit BMN 270 ist es erstmals möglich, dass die Patienten langfristig, über sechs Jahre hinausgehend, auf die Prophylaxe und ständigen FVIII-Infusionen verzichten können. Dies stellt für die Patienten einen patientenrelevanten, beträchtlichen Zusatznutzen dar, da sie ein weitgehend normales Leben führen können und erfüllt ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung in Deutschland [6]. Zudem können die ständig erforderlichen

Infusionen zu lokalen Infektionen und langfristig zu Vernarbungen der Venen führen, was durch die Einmalinfusion von BMN 270 verhindert wird.

Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Infusionen

Auch bei der jährlichen Rate der FVIII-Infusionen zeigt sich eine statistisch hochsignifikante Reduktion durch Behandlung mit BMN 270. Während die Probanden der ITT-Population zu Baseline im Mittel eine jährliche FVIII-Infusionsrate (AFR) von 137,55 (SD 57,04) Infusionen/Jahr aufwiesen, sinkt diese im Post-Prophylaxe-Zeitraum auf eine mittlere Rate von 3,03 (SD 8,95). Auch hier liegt mit einem Rückgang der Ersatztherapien mit 97,8 % ein dramatischer Effekt vor (98,1 % in der Rollover-Population). Der dramatische Effekt liegt auch in einem Zeitraum von 6 Jahren noch vor: die AFR geht in der 6E13-Kohorte der 270-201 Studie auf 4,53 im Schnitt (SD 7,99) zurück. Die Behandlung mit BMN 270 führt dazu, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie langfristig keine oder nur sehr wenige FVIII-Ersatztherapien mehr benötigen.

EQ-5D-5L VAS

In der Studie 270-301 wurde der Einfluss der BMN 270-Therapie auf die Patienten mit Hilfe des anerkannten Fragebogens EQ-5D-5L VAS erhoben. Hierbei wird deutlich, welchen Vorteil die Behandlung mit BMN 270 auf das Leben der Patienten mit schwerer Hämophilie A hat. Gegenüber Baseline liegt mit $p=0,0018$ in der ITT-Population, beziehungsweise mit $p=0,0048$ in der Rollover-Population, ein statistisch signifikanter Vorteil zu Studienwoche 104 vor. Die Patienten erleben somit eine spürbare Verbesserung ihrer Lebenssituation durch die Behandlung mit BMN 270.

Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)

In der Studie 270-301 wurde mittels des WPAI+CIQ:HS- Fragebogens untersucht, inwiefern die Behandlung mit BMN 270 sich auf die Arbeitsfähigkeit und die Aktivitäten der Probanden auswirkt. Bei der „Beeinträchtigung der Aktivität“ kann eine statistisch signifikante Verbesserung zu Baseline von $p=0,02$ in der ITT-Population, beziehungsweise $p=0,0188$ in der Rollover-Population festgestellt werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten nach Behandlung mit BMN 270 aktiver am Leben teilnehmen können.

Änderung der hFVIII-Aktivität - Änderung der medianen hFVIII-Aktivität

Zur Bestimmung der hFVIII-Aktivität der Probanden wurden zwei Methoden verwendet: der chromogene Assay, sowie der einstufige Gerinnungstest. Durch die Anwendung beider Tests zeigt sich der signifikant positive Einfluss von BMN 270 nach Studienwoche 104 auf die mittlere FVIII-Aktivität im Vergleich zu dem Einschlusskriterium der Probanden, einer FVIII-Aktivität $\leq 1\%$ vor Beginn der FVIII-Prophylaxe. Zu Baseline konnten die Probanden nur durch die vorausgesetzte prophylaktische Einnahme von exogenem FVIII eine relevante hFVIII-Aktivität aufweisen. Nach Absetzen der FVIII-Prophylaxe, erreichten die Probanden

im Rahmen der Studie 270-301 durch die Behandlung mit BMN 270 im Mittel eine FVIII-Aktivität von 22,74 (SD 32,79, chromogener Assay) bzw. 35,61 (SD 47,04, einstufiger Gerinnungstest) IE/dl im Nachbeobachtungszeitraum von ≥ 2 Jahren. Es zeigt sich, dass BMN 270 die endogene FVIII-Produktion langfristig stimuliert. Basierend auf den Ergebnissen der Studie 270-201 hält der Effekt der deutlich gesteigerten FVIII-Aktivität über sechs Jahre hinaus an. Im Mittel erreicht die FVIII-Aktivität nach nur einmaliger Infusion von BMN 270 Werte, die im Bereich der milden Hämophilie oder im Normbereich bei Gesunden liegen [6].

Da die FVIII-Aktivität mit der Häufigkeit spontaner Blutungen korreliert (siehe Abschnitt 4.5.4) können aus dem Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von BMN 270 abgeleitet werden. Dieser Zusammenhang ist weithin akzeptiert und spiegelt sich in der weltweit gültigen Klassifizierung der Schwere der Hämophilie A nach der FVIII-Aktivität wider, u. a. auch in der deutschen „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ [6]. Bei Patienten unter FVIII-Prophylaxe sinkt der FVIII-Wert zum Ende des Dosisintervalls hin häufig unter den kritischen Wert von 1 IE/dl, der schwere Hämophile A kennzeichnet. Demgegenüber bleiben die durchschnittlichen FVIII-Spiegel in der ITT-Population der Studie 270-301 auch ≥ 2 Jahre (in der ITT-Population, $n=134$, beziehungsweise ≥ 3 Jahre bei $n=17$) nach der einmaligen Infusion von BMN 270 im mittleren bis oberen Bereich der milden Hämophilie (15 % bis 50 %). Wie die Studie 270-201 zeigt, werden durch die Behandlung mit BMN 270 auch noch nach ≥ 6 Jahren FVIII-Aktivitätswerte, die einer milden Form der Hämophilie entsprechen, konstant gehalten. Die mittlere FVIII-Aktivität beläuft sich in der 6E13-Kohorte nach ≥ 6 Jahren auf 9,8 (SD 9,9), gemessen mittels chromogenen Assay. Bei Patienten mit einer milden Form der Hämophilie A treten Blutungen oft nur bei schweren Verletzungen oder Operationen auf [6]. Da es sich bei der Hämophilie A um eine bislang nicht heilbare, genetische Erkrankung handelt, ist der Anstieg der FVIII-Aktivität nach der BMN 270-Infusion nicht durch Störgrößen erklärbar. Somit ist BMN 270 die erste krankheitsmodifizierende Therapie der Hämophilie A. Die Ergebnisse der Studie 270-301 und der Studie 270-201, machen einen nachhaltigen Effekt von BMN 270 deutlich, der über 6 Jahre hinausgehend anhält. Die Probanden profitieren auch nach der Zeitdauer von 6 Jahren von der Therapie: nicht ein Teilnehmer der Studie 270-201, beziehungsweise weniger als $<5\%$ der Teilnehmer der Studie 270-301 mussten bis zum vorliegenden Datenschnitt zur prophylaktischen Behandlung zurückkehren. Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der FVIII-Aktivität ein Zusatznutzen zugunsten von BMN 270.

Lebensqualität

Haemo-QoL-A

In der Studie 270-301 wurde die Lebensqualität der Patienten mittels des etablierten und patientenrelevanten Fragebogens Haemo-QoL-A erhoben. Dieser Fragebogen stellt ein valides und geeignetes Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie A dar. Bei Männern mit schwerer Hämophilie A wurden unter Einsatz verteilungsbasierter Methoden minimal klinisch relevante Unterschiede (MID) von 5-7 bzw. 6-9 Punkten für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore bzw. die körperliche Funktionsfähigkeit

berechnet [19]. Eine aktuelle Untersuchung des Haemo-QoL, bei welchem der EQ-5D als Anker verwendet wurde, zeigt, dass ein klinisch relevanter Unterschied (CID, clinical important difference) bei dem Gesamtscore bei 5,5 liegt und für die einzelnen Domänen bei 6,0 [20]

In der Studie 270-301 zeigt sich in Woche 52 im Gesamtscore des Haemo-QoL-A eine statistisch hochsignifikante Veränderung des LSM zu Baseline von 6,36 (95 % KI 4,75, 7,97, $p < 0,0001$) Punkten in der ITT-Population. Auch in Woche 104 kann eine statistisch hochsignifikante Veränderung im Gesamtscore des Haemo-QoL-A des LSM zu Baseline von 6,94 (95 % KI 5,34, 8,55, $p < 0,0001$) Punkten in der ITT-Population gemessen werden. Die Studie 270-201 stützt diese deutliche Veränderung im Gesamtscore und zeigt auch nach sechs Jahren (Woche 312) eine mittlere Veränderung zu Baseline von 6,78 (SD 15,58) Punkten. Es handelt sich somit um eine relevante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit schwerer Hämophilie A, die über 6 Jahre hinaus anhält.

Bei der Betrachtung der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-A-Fragebogens bestätigt sich der positive Effekt von BMN 270 in Woche 52 und in Woche 104. Die Patienten der Studie 270-301 stellen auch nach ≥ 2 Jahren eine statistisch signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$) der körperlichen Funktionsfähigkeit fest. Auch nach 6 Jahren zeigt sich eine Verbesserung der mittleren Punktzahl der körperlichen Funktionsfähigkeit von 11,11 (SD 19,67) Punkten. Es zeigt sich ein konsistent positiver, signifikanter Effekt zugunsten von BMN 270. Die Rollenfunktionsfähigkeit der Patienten nach BMN 270-Infusion ist für mindestens zwei Jahre in der Studie 270-301 statistisch signifikant verbessert ($p < 0,0001$), dabei zeigt sich eine klinisch relevante Veränderung des LSM zu Baseline von 7,50 (95 % KI 5,64, 9,37) Punkten. Studie 270-201 zeigt, dass auch nach ≥ 6 Jahren die Rollenfunktionsfähigkeit durch BMN 270 deutlich verbessert wird (Veränderung der Punktzahl zu Baseline von 11,17 Punkten (SD 17,33)). Im Haemo-QoL-A wird erhoben, inwiefern die Erkrankung sich auf die Sorgen der Patienten auswirkt. Zwei Jahre nach der einmaligen Infusion von BMN 270 kann eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in dieser Dimension des Fragebogens beobachtet werden (Δ Woche 104 LSM vs. Baseline 7,16 Punkte; 95 % KI 4,51, 9,81; $p < 0,0001$, ITT-Population). Auch nach 6 Jahren wird in der Studie 270-201 eine Verbesserung der Punktzahl im Aspekt „Sorgen“ von durchschnittlich 7,43 (SD 15,22) erzielt. Hinsichtlich der „Konsequenzen von Blutungen“ zeigt sich ein erheblicher Vorteil durch BMN 270, in der ITT-Population liegt eine statistisch signifikante Veränderung des LSM im Woche 104 zu Baseline von 10,11 (95 % KI 7,87, 12,34, $p < 0,0001$) Punkten vor. In der Studie 270-201 wird im Verhältnis zu Baseline eine Verbesserung der Punktzahl von durchschnittlich 5,71 Punkten (SD 23,79) nach 6 Jahren erzielt. Auch in der Haemo-QoL-Dimension „emotionale Auswirkungen“ kann in der ITT-Population der Studie 270-301 ein statistisch signifikanter Vorteil durch BMN 270 gegenüber Baseline festgestellt werden ($p < 0,0193$). Auch nach 6 Jahren werden bei Patienten der Studie 270-201 eine Verbesserung der Punktzahl in dieser Kategorie von 5,24 Punkten im Mittel (SD 19,04) festgestellt. Die ITT-Population der Studie 270-301 berichtete auch nach zwei Jahren, dass sie statistisch signifikant weniger „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ ($p < 0,0001$) haben. Dieser Effekt zeigt sich in der Studie 270-201 deutlich im Zeitraum von vier Jahren.

Die Hämophilie A ist mit Schmerzen verbunden. Im Haemo-QoL-Fragebogen wird der „Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten“ (hier ausschließlich in der Studie 270-301) erfasst. Durch die Therapie mit BMN 270 haben die Schmerzen einen statistisch signifikant geringeren Einfluss auf Schmerzen, sodass die Lebensqualität der Probanden deutlich verbessert ist ($p < 0,0001$).

Auf Basis der Ergebnisse der Studie 270-301 und der Studie 270-201 beeinflusst BMN 270 die gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen untersuchten Dimensionen positiv über einen Zeitraum von 6 Jahren hinweg. Die Werte liegen nach der Infusion von BMN 270 in der Studie 270-301 alle oberhalb des Ausgangswerts. Die Änderungen des Haemo-QoL-A Gesamtscores sind dabei in Studie 270-301 in Woche 52 und 104 statistisch hochsignifikant. Zusätzlich dazu werden statistisch signifikante Verbesserungen in Woche 52 und 104 in verschiedenen Subdomänen des Haemo-QoL-A beobachtet. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse auf einen Zusatznutzen von BMN 270 hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der Studie 270-301 zeigten alle (100 %) Patienten mindestens ein UE, davon trat bei 42 (31,3 %) Patienten der ITT-Population mind. ein UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. Bei 123 (91,8 %) Probanden traten behandlungsbedingte UEs auf, es kam innerhalb der Studie 270-301 jedoch zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Im Studienverlauf kam es bei 24 (17,9 %) Probanden der ITT-Population zu mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE), von diesen lag bei 5 (3,7 %) Patienten mindestens ein behandlungsbedingtes SUE vor. Bei 19 (14,2 %) Patienten trat ein SUE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall. Der Proband verstarb durch Selbstmord aufgrund einer absichtlichen Überdosis Tabletten. In der Anamnese des Probanden wurden Depressionen festgestellt, die bereits zwei Jahre vor Studieneinschluss (seit September 2017) auftraten und die Berichten zufolge leicht und bei Studienbeginn medikamentös gut unter Kontrolle waren. Zusätzlich zu seinen begleitenden Medikamenten gegen Depressionen, Vortioxetin (von September 2017 bis Januar 2019), Fluoxetin (von Januar 2019 bis März 2019) und Escitalopram (ab März 2019), erhielt der Proband kurze Diazepam-Behandlungen (1-3 Tage) zur Behandlung der Depressionen. Der Proband erhielt während der Studie keine Cortikosteroide oder andere Immunsuppressiva. Am Studientag 214 entwickelte der Proband eine schwerwiegende Verschlechterung seiner zugrunde liegenden Depression sowie nicht-schwerwiegende Angstzustände des Grades 3. Er wurde zur Beobachtung und Behandlung hospitalisiert bis zum Studientag 248, als der Zustand für behoben angesehen wurde. Am Studientag 251 wies sich der Proband mit einer schwerwiegenden Depression (CTCAE Grad 4) erneut ins Krankenhaus ein und wurde mit zusätzlichen Medikamenten für die Depression behandelt und am Studientag 301 wieder entlassen. Am Studientag 347 verschlimmerte sich die Depression des Probanden erneut und er wurde mit einer schwerwiegenden Depression des Grad 4 (beschrieben als schwere depressive Episode mit psychotischen mit psychotischen Symptomen) und einer nicht schwerwiegenden somatischen Symptomstörung des Grades 3 ins Krankenhaus eingeliefert.

Am Studientag 391 wurde die Episode als beendet angesehen. Nach Einschätzung des Prüfers standen die depressiven Episoden und schweren depressiven Episoden nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit BMN 270, sondern im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden langjährigen Depression des Probandes. Am Studientag 669 wurde der Proband tot in seiner Wohnung aufgefunden. Laut Prüfarzt stand der Suizid nicht im Zusammenhang mit BMN 270 oder der Teilnahme an der Studie 270-301.

In der zulassungsrelevanten 6E13-Kohorte der Studie 270-201 zeigten ebenfalls alle Patienten (7/7, 100 %) mindestens ein UE, davon trat nur bei einem (14,3 %) Patienten der ITT-Population mindestens ein UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. Bei 6 (85,7 %) Probanden traten behandlungsbedingte UEs auf, es kam innerhalb der Kohorte der Studie 270-201 jedoch zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Im Studienverlauf kam es bei vier (57,1 %) Probanden zu mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE), von diesen lag bei keinem jedoch ein SUE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 vor. In der Studie 270-201 trat kein Todesfall auf.

In der Studie 270-301 wurden prädefinierte UE von besonderem Interesse (EOSI) erhoben. Bei 119 (88,8 %) Patienten konnte das EOSI „ALT erhöht“ festgestellt werden, davon waren bei 11 (8,2 %) Patienten die UEs von einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 . EOSIs der Kategorie „UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion“ traten bei 119 (88,8 %) Patienten auf, mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 bei 14 (10,4 %) Patienten. Bei 50 (37,3 %) Patienten konnte das EOSI „Infusion assoziiert Reaktionen“ festgestellt werden und bei 12 (9,0 %) „Infusionsbedingte Reaktionen“. Bei diesen beiden EOSI-Kategorien hatten jeweils 3 (2,2 %) Probanden ein UE des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 . Eine „systemische Überempfindlichkeit“ trat bei 7 (5,2 %) Probanden der Studie 270-301 auf, dabei hatten zwei (1,5 %) Patienten ein EOSI des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 . Fälle von Arzneimittelinduziertem Leberschaden entsprechend Hy's Law sind bislang weder in Studie 270-301 (mindestens Woche 104), noch in der Studie 270-201 (≥ 6 Jahre) beobachtet worden. Sowohl die Studie 270-301, als auch die Studie 270-201 liefern keine Hinweise dafür, dass BMN 270 zu irreversiblen Leberschädigungen führt. In beiden der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien, sind thromboembolische Ereignisse (EOSI) bis zum vorliegenden Datenschnitt bei keinem der Patienten aufgetreten und keiner der Patienten hat bislang gegen FVIII gerichtete neutralisierende Antikörper (EOSI) entwickelt.

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von BMN 270 als gut zu bewerten. Asymptomatisch erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte werden nach der Infusion von BMN 270 sehr häufig beobachtet, sind gut beherrschbar und führen nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zu Leberschädigungen oder dauerhaften Störungen der Leberfunktion. Akut-Phase-Reaktionen auf BMN 270 sind in Einzelfällen zu erwarten, sind jedoch durch sorgfältige Überwachung des Patienten und entsprechende Sofortmaßnahmen ebenfalls beherrschbar. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass nach der Infusion von BMN 270 und infusionsbedingten unerwünschten Ereignissen keine spät folgenden UEs nach mehreren Jahren zu erwarten sind.

Obwohl die Erkrankung aufgrund ihrer X-chromosomalen Vererbung überwiegend Männern betrifft, unterscheidet sich das Krankheitsbild zwischen männlichen und weiblichen

Betroffenen nicht. Daher sind die Ergebnisse der BMN 270-Studien auch auf Frauen mit schwerer Hämophilie A übertragbar.

Ältere Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigen FVIII-Ersatztherapien entweder anlassbezogen oder je nach Schwere zur blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung ebenso wie jüngere Patienten. Der Bedarf könnte bei älteren Patienten aufgrund von Komorbidität höher sein als bei Jüngeren. Da BMN 270 insgesamt gut verträglich ist, bislang keine Hinweise auf thromboembolische Ereignisse vorliegen und der genetische Defekt bei jüngeren und älteren Hämophilie A-Patienten die gleichen Auswirkungen besitzt, wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf ältere Patienten ausgegangen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Schwere Hämophilie A wird international und auch in Deutschland über eine FVIII-Aktivität von 1 IE/dl oder niedriger definiert [5, 16, 17]. Daher kann von einer Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit der deutschen Zielpopulation ausgegangen werden. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Studienteilnehmer handelt es sich um Weiße. Von den insgesamt 48 Studienzentren der Studie 270-301 befanden sich 35 (73 %) in hochentwickelten westlichen Ländern (inkl. Australien), davon 16 (33,3 %) in Europa. Alle 6 Studienzentren der Studie 270-201 befanden sich im Vereinigten Königreich. Es wird angenommen, dass Patienten mit schwerer Hämophilie A in hochentwickelten westlichen Ländern mit vergleichbar leistungsfähigen Gesundheitssystemen optimal mit FVIII-Ersatztherapien und anderen Behandlungen versorgt werden. Daher wird auch hinsichtlich der vorherigen FVIII-Prophylaxe grundsätzlich von einer Vergleichbarkeit mit dem deutschen Versorgungskontext ausgegangen, es ergeben sich für die vorliegenden Datenschnitte jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der retrospektiven Datenerhebung zur Vortherapie. Falls es dennoch kleine Unterschiede zwischen der FVIII-Vorbehandlung in den BMN 270-Studien und Deutschland geben sollte, z. B. hinsichtlich der Dosierung, ist dies für den Endpunkt „Zahl der FVIII-Infusionen“ von untergeordneter Bedeutung, da Patienten mit schwerer Hämophilie FVIII-Ersatztherapien regelmäßig einsetzen sollten (d. h. häufige Infusionen bis zu mehrmals wöchentlich), um Blutungen und die damit verbundenen Spätfolgen möglichst zu vermeiden.

Fazit

Schwere Hämophilie A geht mit spontan auftretenden Blutungen, wie lebensbedrohlichen Hirnblutungen einher [17]. Die Prophylaxe mit FVIII-Faktorprodukten stellt bei Hämophilie A weltweit den Goldstandard dar, wobei die mehrmals wöchentlichen oder zumindest regelmäßig erforderlichen Infusionen für die Patienten allerdings sehr belastend sein können [4, 21]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der verfügbaren Faktor-Produkte sind auch bei Einsatz von Formulierungen mit verlängerter Halbwertszeit weiterhin häufige Infusionen nötig [22]. Da der genetische Defekt bei Hämophilie A nicht heilbar ist, sind die Patienten lebenslang auf exogene Faktor-Präparate angewiesen [23]. Laut der Leitlinie der BÄK erfolgt die Therapie der milden und mittelschweren Hämophilie in erster Linie bei Bedarf, eine blutungsverhütende Dauerbehandlung (Prophylaxe) wird jedoch bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie empfohlen. Übergeordnete Therapieziele sind in Deutschland die Verhütung von Blutungen, die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und

Folgeschäden, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen und die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben [5, 6].

Durch die Prophylaxe wird die Anzahl der Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A nachgewiesenermaßen vermindert. Durchbruchblutungen treten jedoch weiterhin auf, insbesondere wenn die FVIII-Spiegel zum Ende des Dosisintervalls der FVIII-Ersatztherapie hin unter 1 IE/dl absinken. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe sinken die FVIII-Plasmaspiegel durchschnittlich über 16,5 bzw. fast 60 Stunden pro Woche unter die kritischen Werte von 1 bzw. 5 IE/dl. Blutungen in Gelenken führen langfristig zu irreversiblen Gelenkschäden und damit einhergehend zu Behinderungen [22, 24, 25]. Nach Untersuchungen aus Deutschland zeigen Hämophilie-Patienten selbst bei frühzeitiger Einleitung der blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung nach 10 Jahren Gelenkschäden [4]. Daher besteht insbesondere bei der schweren Form der Hämophilie A ein hoher, bislang ungedeckter medizinischer Bedarf. Es wird eine wirksamere, dabei gut verträgliche und anwenderfreundlichere Therapie benötigt, die den Patienten ein weitgehend normales Leben ohne ständige Infusionen erlaubt. Sowohl die europäische (EMA) als auch die FDA haben einem beschleunigten Zulassungsverfahren von BMN 270 auf Basis der verfügbaren Evidenz zugestimmt [7], da Valoctocogen Roxaparvovec den lang erhofften Durchbruch bei Hämophilie A bieten könnte.

Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe konnte ein Zusammenhang zwischen der Therapietreue der Patienten und niedrigen FVIII-Spiegeln sowie einer erhöhten Blutungsneigung gezeigt werden [25]. Adhärenz-Probleme sind aufgrund der einmaligen Infusion von BMN 270 unter ärztlicher Aufsicht ausgeschlossen.

In der Gesamtschau vermindert BMN 270 bei einem akzeptablen und gut beherrschbaren Nebenwirkungsprofil das Blutungsrisiko einschließlich der prognostisch sehr ungünstigen Gelenkblutungen und stimuliert die endogene FVIII-Expression langfristig in einem Bereich, der dem unteren Normbereich bis zu einer leichten Hämophilie A zuzuordnen ist. Unter FVIII-Prophylaxe sinken die FVIII-Spiegel zum Ende des Dosisintervalls häufig auf unter 1 IE/dl ab, was sich sowohl auf die Blutungsneigung als auch das Risiko, an Hämarthrose zu erkranken, negativ auswirkt [25]. Durch BMN 270 werden FVIII-Talspiegel unter 1 IE/dl bei den meisten Patienten vermieden. Dies spiegelt sich auch in der geringen Zahl an Blutungen einschließlich Gelenkblutungen nach Behandlung mit BMN 270 wider. Die Erhebung des EQ-5D-5L VAS zeigt eine deutliche Verbesserung durch die BMN 270-Therapie auf den aktuellen Gesundheitszustand. Die positiven Effekte von BMN 270 auf die **Blutungsneigung, FVIII-Aktivität und EQ-5D-5L VAS** werden als **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** eingestuft.

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte durch den Haemo-QoL-A-Fragebogen, welcher bestätigt, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie A durch BMN 270 eine relevante und signifikante Verbesserung der Lebensqualität erfahren. In dem Bereich **Lebensqualität** wird der Effekt von BMN 270 als **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** eingestuft.

Die Zahl der erforderlichen FVIII-Infusionen wird durch BMN 270 „dramatisch“ reduziert. Die Zahl der Infusionen ist für die Patienten direkt relevant und ein weitgehender Verzicht auf FVIII-Ersatztherapien stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar, da dies den Patienten erstmals ein weitestgehend normales Leben ohne ständige Infusionen und den damit verbundenen Risiken ermöglicht. Dies könnte sich auch in den Analysen des Haemo-QoL-A-Fragebogens widerspiegeln, die zum Teil deutliche Trends zugunsten von BMN 270 zeigen, vorbehaltlich der oben genannten Unsicherheiten. Hinsichtlich der Rate der erforderlichen **FVIII-Infusionen wird das Ausmaß des Zusatznutzens von BMN 270 als beträchtlich eingeschätzt.**

Insgesamt liegt für die Behandlung mit BMN 270 ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** in der Indikation der Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
ROCTAVIAN ist zur Behandlung Erwachsener ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5).	Nicht-quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bewerten [9]. Bei den Zulassungsstudien 270-201 und 270-301, deren Zwischenberichte ebenfalls als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, handelt es sich um einarmige Studien. Für einige der Endpunkte liegen (teilweise retrospektiv erhobene) Daten zum Vorlauf und der Vorbehandlung der Patienten vor, die für einen intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleich der Patienten herangezogen werden. Gemäß der „Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products“ der EMA sollten zur Überprüfung der Wirksamkeit von Gentherapien idealerweise randomisierte, verblindete, konfirmatorische Studien durchgeführt werden. Unter bestimmten Bedingungen und bei guter Begründung können jedoch auch andere Designs (historische Kontrolle oder intra-individueller Vergleich) akzeptabel sein [12]. Die FDA empfiehlt in ihrer jüngst veröffentlichten Leitlinie zur Gentherapie bei Hämophilie-Patienten einen Vorher-/Nachher-Vergleich, da dieser im Vergleich zu einem Parallelgruppen-Design die statistische Power der Studie erhöht. Weiterhin werden durch einen intra-individuellen Vergleich bestimmte Faktoren besser kontrolliert, die die Blutungsneigung beeinflussen können [50]. Die Hämophilie stellt demnach eine Sondersituation dar, in der selbst die Zulassungsbehörden Ausnahmen von der Forderung zur Vorlage randomisierter vergleichender Studien zulassen bzw. andere Studiendesigns sogar empfehlen (Vorher-Nachher-Vergleich). Die Zahl der Blutungen kann zwischen den Patienten sehr schwanken und die meisten Patienten behandeln ihre Blutungen zuhause, sodass es diesbezüglich zu individuellen Unterschieden kommt. Ein Vorher-Nachher-Vergleich gleicht diese Unterschiede aus, da jeder Patient als seine eigene Kontrolle fungiert. Daher können unter Berücksichtigung der besonderen Situation bei Hämophilie A auch Studien niedriger Ergebnissicherheit geeignet sein, um Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens einer Intervention abzuleiten.

Die Auswertung der „Rollover“-Patienten der Studie 270-301 erfüllt die europäischen Leitlinien-Vorgaben und das klinische Entwicklungsprogramm von BMN 270 wurde mit den Zulassungsbehörden im Rahmen wissenschaftlicher Beratungen eng abgestimmt [7].

Entsprechend des Methoden-Entwurfs des IQWiGs können auch Studien mit niedrigerem Ergebnissicherheit zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen werden, wenn ein „dramatischer“ Effekt vorliegt [15]. Auf Basis der Ergebnisse der präklinischen Studien bestand zu Beginn der klinischen Entwicklung von BMN 270 bereits die Möglichkeit, dass BMN 270 einen derartigen Effekt ausübt wie z. B. die Umkehr des deterministischen Verlaufs der Erkrankung im Sinne einer deutlich gesteigerten endogenen FVIII-Synthese oder ein Wegfall der belastenden, häufigen FVIII-Infusionen zur Blutungsprophylaxe, sodass die Patienten erstmals ein weitgehend normales Leben führen können. Sowohl die EMA als auch die FDA stufen BMN 270 vorbehaltlich einer genaueren Prüfung der Studienunterlagen als möglichen Durchbruch bei der Behandlung der Hämophilie A ein [7]. Bei Nachweis eines „dramatischen“ Effekts ist es demnach zulässig, auch aus Studien niedrigerer Ergebnissicherheit, Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens einer Intervention abzuleiten.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Die vorliegenden Datenschnitte der Studien 270-201 und 270-301 bzw. die Studien selbst werden als grundsätzlich geeignet eingeschätzt, valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zu liefern (siehe Abschnitt 4.5.3). Die retrospektive Datenerhebung zum Vorverlauf und zur Vorbehandlung der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Datenschnitte schränkt die Ergebnissicherheit allerdings erheblich ein, sodass lediglich „dramatische“ Effekte als valide eingestuft werden können.

Die EMA bzw. FDA stufen BMN 270 bei schwerer Hämophilie A als ein Arzneimittel von hoher Priorität (PRIME) bzw. Durchbruchtherapie ein. Die EMA hat einem beschleunigten Zulassungsverfahren basierend auf einer Zwischenanalyse mit Datenschnitt zum April 2019 grundsätzlich zugestimmt [7]. Dies zeigt, dass beide Behörden bei schwerer Hämophilie A einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf sehen und dass BMN 270 bei der Behandlung schwerer Hämophilie A möglicherweise einen Durchbruch darstellt. Unter diesen besonderen Bedingungen ist ein verkürztes klinisches Programm von BMN 270 für beide Behörden gleichermaßen akzeptabel.

Daher ist es dem pU zum Zeitpunkt der beschleunigten Zulassung nicht möglich, Studien oder Analysen höherer Evidenz für BMN 270 vorzulegen. Zudem ist das Ausmaß des Zusatznutzens bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bewerten [9].

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Die EMA stuft die FVIII-Aktivität als wichtigsten Surrogatendpunkt ein, um die Wirksamkeit eines neuen FVIII-Produkts zu untersuchen [33]. Gemäß der „Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products“ der EMA ist die FVIII-Aktivität ein bei Hämophilie validierter und allgemein akzeptierter Surrogatendpunkt. Davon unbenommen bleibt die Verpflichtung, klinische relevante Endpunkte während des Langzeit-Follow-ups zu untersuchen [12]. Auf Initiative des ISTH Unterausschusses Faktor VIII, Faktor IX und seltene Gerinnungsstörungen wurde eine Validierungsstudie durchgeführt, um zu untersuchen, welche FVIII-Restaktivität für die schwere Form der Hämophilie charakteristisch ist. Die Ergebnisse zeigen, dass eine FVIII-Restaktivität unter 1 IE/dl prognostisch ungünstig ist und die Hämophilie bei fast 90 % dieser Patienten einen schweren Verlauf nimmt, ermittelt anhand von vordefinierten Blutungskriterien [100].

Studien zur Surrogatvalidierung müssen grundsätzlich bei Patientenkollektiven und mit Interventionen durchgeführt werden, die Aussagen über das gegenständliche Anwendungsgebiet und die zu bewertende Intervention sowie die Vergleichsintervention erlauben [15]. Daher sind Untersuchungen mit FVIII-Ersatztherapien nicht notwendigerweise auf BMN 270 übertragbar, es sei denn, es liegen geeignete Untersuchungen zur Heterogenität vor. Es werden daher nur Untersuchungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie unter FVIII-Prophylaxe oder nach Behandlung mit BMN 270 berücksichtigt.

Untersuchungen mit BMN 270

Studie 270-301 (Datenschnitt vom 15.11.2021)

Patientenpopulation: Männer mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper und Anti-AAV5-Antikörper

Intervention: Einmalige Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270

Kontrolle: Keine bei den Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der ABR und der FVIII-Aktivität

Datenherkunft: Bis zum vorliegenden Datenschnitt waren Zentren im Vereinigten Königreich und den USA an der Studie beteiligt.

Verwendete Methodik: Deskriptiv (zur Operationalisierung der ABR und FVIII-Aktivität siehe Tabelle 4-38 bzw. Tabelle 4-71)

Ergebnisse

In der Studie 270-301 wurde der Zusammenhang zwischen der FVIII-Aktivität (chromogener Assay) und dem patientenrelevanten Endpunkt Zahl der jährlich auftretenden, behandlungsbedürftigen Blutungen untersucht.

Tabelle 121: Voraussichtliche jährliche Rate behandelter Blutungen nach Modellierung der behandelten Blutungen vs. FVIII-Aktivität (Median) nach Infusion von BMN 270-301

FVIII-Test	FVIII (IE/dl)	mITT ¹ (n=132)		ITT (n=134)	
		Vorhergesagte ABR	95 % KI	Vorhergesagte ABR	95 % KI
Chromogener Assay	5	1,61	(1,08, 2,42)	1,75	(1,16, 2,62)
	15	0,50	(0,29, 0,85)	0,60	(0,38, 0,96)
	25	0,15	(0,06, 0,41)	0,21	(0,09, 0,47)
	30	0,09	(0,03, 0,29)	0,12	(0,04, 0,34)
	40	0,03	(0, 0,15)	0,04	(0,01, 0,18)
Einstufiger Gerinnungstest	5	2,07	(1,32, 3,25)	2,32	(1,48, 3,64)
	15	0,98	(0,67, 1,45)	1,08	(0,75, 1,55)
	25	0,47	(0,28, 0,78)	0,50	(0,3, 0,82)
	30	0,32	(0,17, 0,59)	0,34	(0,18, 0,62)
	40	0,15	(0,06, 0,36)	0,16	(0,07, 0,37)

ABR: Annualisierte Blutungsrate (annualised bleeding rate), dl: Deziliter, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten, ITT: Intention to treat, mITT: Modifiziertes Intention to treat, n: Anzahl, vs.: *Versus*
Zur Berechnung der ABR und zugehörigen KIs wurde ein Binomial-Regressionsmodell eingesetzt. Dabei wurde die Zahl der behandelten Blutungen über jeweils vier Wochen bis zum Erreichen des Datenschnitts der FVIII-Aktivität im jeweiligen Zeitfenster gegenübergestellt.
¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.
Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75], Tabelle 14.2.2.3.1

Tabelle 121 zeigt, dass ab einer FVIII-Aktivität von 5 IE/dl die Rate behandlungsbedürftiger Blutungen nach der Infusion von BMN 270 kontinuierlich bis zum Erreichen von 40 IE/dl abnimmt. Mit Erreichen des Schwellenwertes von 40 IE/dl FVIII ist anzunehmen, dass nahezu keine behandlungsbedürftigen Blutungen mehr auftreten (Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]).

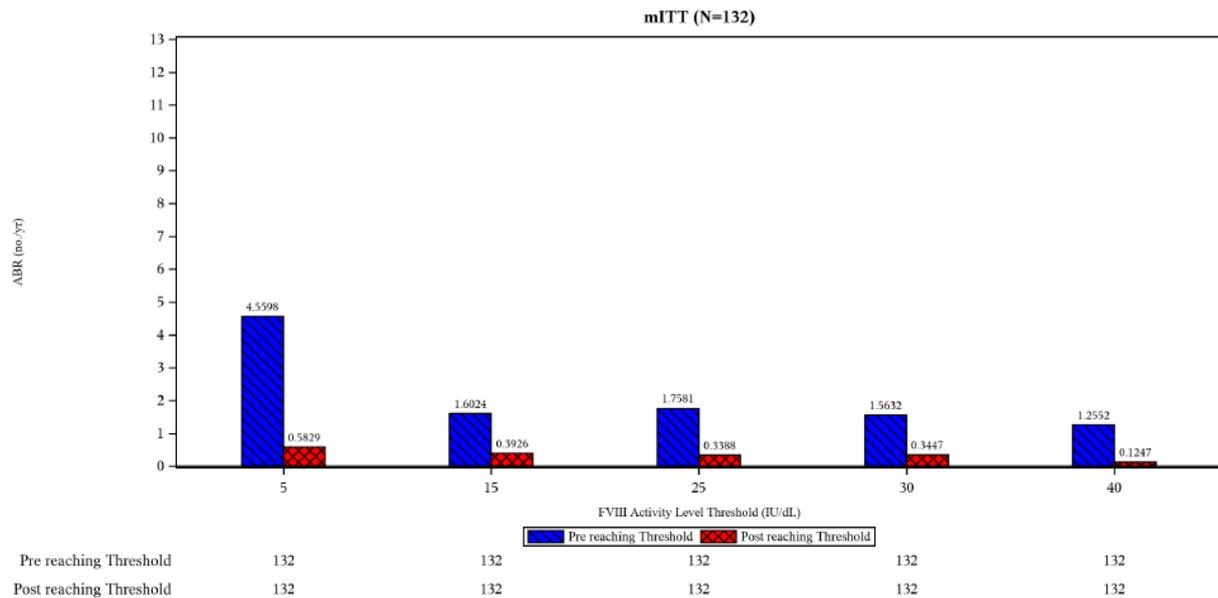


Abbildung 23: Geschätzte Zahl behandelter Blutungen vor und nach Erreichen bestimmter FVIII-Zielwerte (IE/dl) nach Infusion von BMN 270 (CSR 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

ABR: Annualisierte Blutungsrate (annualised bleeding rate), FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, mITT: Modifiziertes intention to treat, N: Anzahl, IE: Internationale Einheiten (international units)

Die ABR wurde mithilfe eines negativen Binomial-Regressionsmodells geschätzt.

Quelle: CSR 270-301 Datenschnitt 15.11.2021 [75], Abbildung 14.2.2.1.7

Abbildung 23 zeigt, dass die Zahl behandelter Blutungen bei denjenigen Patienten, die den jeweiligen FVIII-Zielwert (bis 25 IE/dl) noch nicht erreicht haben, höher ist als bei denjenigen Patienten, deren FVIII-Aktivität bereits dem jeweiligen Grenzwert entspricht.

Untersuchungen zur Robustheit: Keine

Untersuchungen zur Übertragbarkeit: Nicht zutreffend

Studie 270-201: Dosisescalationsstudie (Zwischenbericht, Datenschnitt vom 08.04.2020)

Patientenpopulation: Männer mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper und Anti-AVV5-Antikörper

Intervention: Einmalige Infusion von 6E13 vg/kg KG BMN 270

Kontrolle: Keine bei den Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der ABR und der FVIII-Aktivität

Datenherkunft: Studie 270-201 TLG mit Datenschnitt zum 29.03.2022 [64]

Verwendete Methodik: Deskriptiv (zur Operationalisierung der ABR und FVIII-Aktivität wird auf Tabelle 4-38 bzw. Tabelle 4-71 verwiesen)

Ergebnisse

Eine Analyse der individuellen Blutungsraten bei den Teilnehmern der Studie 270-201 zeigt, dass im Zeitraum Woche 5 bis zum erstmaligen Erreichen eines FVIII-Grenzwertes von 5 IE/dl bei 6/7 (85,7) Patienten keine behandlungsbedürftigen Blutungen mehr aufweisen (Tabelle 4-58). In der gesamten Nachbeobachtungszeit nach dem Erreichen des Schwellenwertes von 5 IE/dl, die sich bei der 6E13-Kohorte auf 2186,9 (SD 30,9) Tage beläuft, waren 4/7 Probanden blutungsfrei (57,1 %) (Tabelle 14.2.2.4.2.1, [64]). Der Großteil der behandelten Blutungen nach Erreichen des Schwellenwertes trat bei einem Patienten der 6E13-Kohorte auf, dessen hohe Baseline-ABR sich zwar reduzierte, der aber nicht genügend auf die Therapie mit BMN 270 ansprach (Liste 16.2.6.2.1.2, [64]).

Bei allen Patienten der 6E13-Kohorte verbesserte sich durch die Therapie mit BMN 270 die ABR nach Woche 5 und Folgende (≥ 6 Jahre). Je höher der Ausgangswert der ABR des Patienten war, desto höher fiel auch die Verbesserung der ABR gegenüber des Ausgangswerts aus (Liste 16.2.6.2.1.2, [64]).

Der Großteil der Blutungsereignisse ist während 4-Wochen-Intervallen aufgetreten, in denen die FVIII-Aktivität unter 5 IE/dl lag (Abbildung 24).

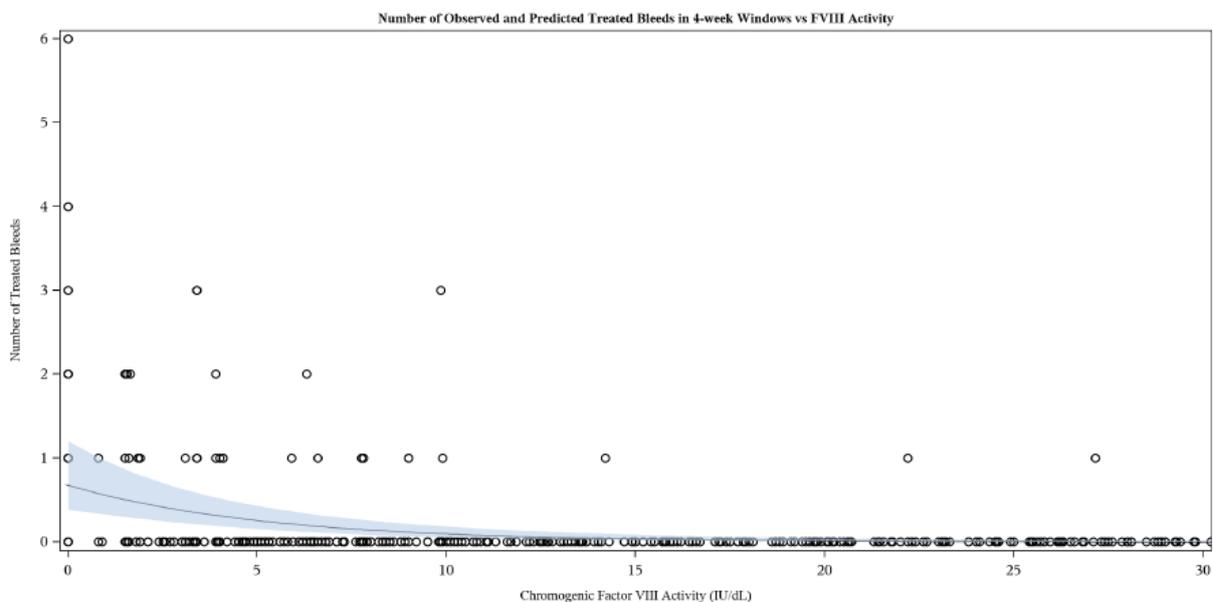


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen der Zahl der beobachteten und vorhergesagten behandlungsbedürftigen Blutungen bezogen auf jeweils vier Wochen und der FVIII-Aktivität nach Infusion von BMN 270 (4E13- und 6E13-Kohorte)

dl: Deziliter, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, IE: Internationale Einheiten (international units)

Jeder Datenpunkt entspricht der Zahl der Blutungsereignisse bzw. FVIII-Aktivität (Median) bei einem Patienten, jeweils in 4-Wochenabständen.

Zur Vorhersage der Blutungszahl und der dazugehörigen 95 % KIs (durchgezogene Linie bzw. schattierter Bereich), berechnet über jeweils vier Wochen Post-BMN 250, wurde ein Negativ-Binomial-Regressionsmodell eingesetzt.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]; Abbildung 14.2.1.6.1.2

FVIII-Prophylaxe

Retrospektive Untersuchungen werden nicht berücksichtigt.

Collins et al. 2009 [25]

Patientenpopulation: Vorbehandelte Patienten im Alter zwischen 10 und 65 Jahren mit einer FVIII-Restaktivität unter 1 IE/dl, mindestens 150-tägige Exposition gegenüber FVIII-Ersatztherapien

Intervention: Standard-Prophylaxe mit rekombinant hergestelltem FVIII (Advate[®], Baxter Healthcare Corporation), 25-40 IE/kg KG mindestens dreimal wöchentlich während der ersten 75 Tage, anschließende Änderung des Regimes erlaubt

Kontrolle: Keine

Datenherkunft: Es handelt sich um eine Analyse zweier klinischer Studien, die zum Ziel hatten, die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit der Prüfintervention zu untersuchen (plus eine Studie bei Kindern, die hier nicht berücksichtigt wird).

Verwendete Methodik:

Die Zahl der Faktor VIII-Infusionen sowie die zuhause auftretenden Blutungen wurden im Patiententagebuch dokumentiert. Als Blutungen wurden dabei diejenigen Ereignisse eingestuft, die einer FVIII-Infusion bedurften.

Zur Bestimmung der FVIII-Aktivität wurden bei den älteren Patienten 9-11 Blutproben herangezogen, die innerhalb von 48 Stunden nach einmaliger Bolusinjektion von 50 IE/kg KG entnommen wurden. Die FVIII-Aktivität wurde zentral unter Einsatz eines einstufigen Gerinnungstests bestimmt. Die während der Studie gemessene FVIII-Aktivität und der Faktor VIII-Verbrauch aus den Tagebüchern wurden genutzt, um die Zeit zu berechnen, währenddessen die FVIII-Spiegel unter dem jeweiligen Grenzwert lagen.

Der Zusammenhang zwischen dem Zeitraum mit einem Faktor VIII-Spiegel unterhalb von 1 IE/dl und Spontanblutungen wurde anhand eines multivariaten Modells untersucht, in das die ABR als abhängige Variable einging. Bei allen Analysen wurde ein Regressionsmodell basierend auf einer negativen Binomialverteilung eingesetzt.

Ergebnisse

An den Studien haben 99 Patienten teilgenommen, die durchschnittlich 18,4 Jahre alt waren (10te bzw. 90te Perzentile: 11,8-46,8) und im Mittel jährlich 3,3 Blutungen (0,0-14,6) hatten.

Bei den Patienten lagen die FVIII-Spiegel durchschnittlich 16,5, 29,0 bzw. 57,7 Stunden pro Woche unterhalb von 1, 2 bzw. 5 IE/dl. Bei Patienten ohne Blutungen unterschritt die FVIII-Aktivität den Wert von 1 IE/dl nur halb so lange wie bei Patienten mit mindestens einer Blutung ($p=0,045$). Die statistische Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zeit mit FVIII-Spiegeln unter 1 IE/dl und der Gesamtblutungsrate ($p=0,02$) und

Hämarthrosen ($p=0,03$). Die ABR stieg mit jeder zusätzlichen Stunde um 1,4 % an, in der der FVIII-Spiegel unter 1 IE/dl lag (95 % KI 0,21 %, 2,62 %). Dies bedeutet, dass die Zahl der Blutungen mit jeder 10 %-igen Zunahme der Zeit mit FVIII-Spiegeln unter 1 IE/dl um 26 % (KI 3,6, 54,3) zunimmt. Patienten, bei denen die FVIII-Spiegel nicht unter 1 IE/dl sanken, entwickelten jährlich 0,67 (KI 0,11, 1,13) weniger Blutungen. Hielten sich die Patienten nicht strikt an die ihnen verordnete Prophylaxe, nahm die Anzahl der jährlichen Blutungen zusätzlich um 1,19 Ereignisse (KI 0,66, 1,61) zu.

Die Studie zeigt einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen der Dauer der FVIII-Talspiegel und der Blutungsrate sowie dem Auftreten von Hämarthrosen.

Untersuchungen zur Robustheit: Es wurden anerkannte statistische Methoden eingesetzt und die Ergebnisse werden dementsprechend als robust eingeschätzt.

Untersuchungen zur Übertragbarkeit: Nicht anwendbar

Die Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen den FVIII-Spiegeln und dem Auftreten von Blutungen sowohl für BMN 270 als auch für FVIII-Ersatztherapien. Um Blutungen effektiv zu verhindern, ist eine ausreichende Aktivität und Verfügbarkeit des Gerinnungsfaktors im Blut maßgeblich. Somit kann die FVIII-Aktivität als Surrogat für die Blutungsneigung angesehen werden.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2022
2. EMA, EPAR - Public assessment report Roctavian International non-proprietary name: valoctocogene roxaparvovec. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2022
3. BioMarin International Ltd., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Valoctocogen Roxaparvovec. Stand: 06.09.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2022
4. Miesbach, W., Schwable, J., Muller, M. M., Seifried, E. Treatment Options in Hemophilia. Deutsches Arzteblatt international 2019; 116(47): 791-798.
5. Bundesärztekammer, Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2014
6. Bundesärztekammer, Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2020
7. BioMarin International Limited Clinical Overview Valoctocogene Roxaparvovec.2019.

8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20.

Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 28. Juni 2022 (BGBl. I S. 969) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2022

9. Gemeinsamer Bundesausschuss, Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2021

10. BioMarin International Inc. A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A (Study 270-201). Klinisches Studienprotokoll inklusive Amendments 1-9 19.06.2020.

11. BioMarin International Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels ≤ 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Klinisches Studienprotokoll inklusive Amendments 1-6 03.04.2020.

12. European Medicines Agency (EMA), Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2018

13. Liu, H., Hawes, C., Hsu, C., You, P., Yang, X., Newman, V., Robinson, T., Hatswell, A., Hinds, D., Comparative effectiveness of valoctocogene roxaparvovec and prophylactic factor VIII replacement estimated through propensity scoring [abstract]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/comparative-effectiveness-of-valoctocogene-roxaparvovec-and-prophylactic-factor-viii-replacement-estimated-through-propensity-scoring/>, [Aufgerufen am: 11.09.2022]. 2022

14. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2019

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden. Version 6.1. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2022
16. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1-158.
17. Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S. et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): e1-47.
18. Powell, J. S. Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise. *Therapeutics and clinical risk management* 2009; 5(2): 391-402.
19. Valluri S, F. E., Mink D, Bell J, Pocoski J, Sasane R, Determination of the minimal important difference (MID) of the haemophilia-specific quality of life questionnaire (Haemo-QOL-A) for adults with severe hemophilia A: PO-TU-233. *Haemophilia* 2012; 18 (Sup 3): 180-1.
20. Quinn, J., Delaney, K. A., Wong, W. Y., Miesbach, W., Bullinger, M. Psychometric Validation of the Haemo-QOL-A in Participants with Hemophilia A Treated with Gene Therapy. *Patient Relat Outcome Meas* 2022; 13: 169-180.
21. du Treil, S., Rice, J., Leissing, C. A. Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. *Haemophilia* 2007; 13(5): 493-501.
22. Rangarajan, S., Walsh, L., Lester, W., Perry, D., Madan, B. et al. AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *The New England journal of medicine* 2017; 377(26): 2519-2530.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-07_rapid-report_therapie-von-haemophilie-patienten.pdf, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2015
24. Jimenez-Yuste, V., Auerswald, G., Benson, G., Lambert, T., Morfini, M. et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 2014; 12(3): 314-9.

25. Collins, P. W., Blanchette, V. S., Fischer, K., Bjorkman, S., Oh, M. et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2009; 7(3): 413-20.
26. Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N., Group, T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-6.
27. Darby, S. C., Kan, S. W., Spooner, R. J., Giangrande, P. L., Hill, F. G. et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110(3): 815-25.
28. Blanchette, V. S., Key, N. S., Ljung, L. R., Manco-Johnson, M. J., van den Berg, H. M. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2014; 12(11): 1935-9.
29. de Moerloose, P., Fischer, K., Lambert, T., Windyga, J., Batorova, A. et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(3): 319-25.
30. Konkle, B. A., Skinner, M., Iorio, A. Hemophilia trials in the twenty-first century: Defining patient important outcomes. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2019; 3(2): 184-192.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Eftrenonacog alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf, [Aufgerufen am: 29.08.2022]. 2016
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-321. Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A2020.
33. European Medicines Agency (EMA), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2., URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf, [Aufgerufen am: 29.08.2022]. 2018

34. EuroQoL Research Foundation, EQ-5D-5L User Guide Version 3.0. URL: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>, [Aufgerufen am: 29.08.2022]. 2019
35. Ludwig, K., Graf von der Schulenburg, J. M., Greiner, W. German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics* 2018; 36(6): 663-674.
36. Limperg, P. F., Maurice-Stam, H., Haverman, L., Coppens, M., Kruip, M. et al. Professional functioning of young adults with congenital coagulation disorders in the Netherlands. *Haemophilia* 2019; 25(3): e138-e145.
37. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S., Dukes, E. M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5): 353-65.
38. Pai, M., Key, N. S., Skinner, M., Curtis, R., Feinstein, M. et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia* 2016; 22 Suppl 3: 6-16.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6316/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_ZD.pdf, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2019
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1351 Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Addendum zum Auftrag A21-152. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5568/2022-05-19_Addendum-IQWiG_Mepolizumab_D-478.pdf, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2022
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 15.09.2022]. 2019
42. Wells, J. R., Gater, A., Marshall, C., Tritton, T., Vashi, P. et al. Exploring the Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: Exit Interviews with Patients Participating in BAY 94-9027 Extension Studies (PROTECT VIII). *The patient* 2019; 12(6): 611-619.

43. Steen Carlsson, K., Andersson, E., Berntorp, E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia* 2017; 23(6): 894-903.
44. Furlan, R., Krishnan, S., Vietri, J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient preference and adherence* 2015; 9: 1687-94.
45. den Uijl, I. E., Fischer, K., Van Der Bom, J. G., Grobbee, D. E., Rosendaal, F. R. et al. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011; 17(1): 41-4.
46. BioMarin International Inc. A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of BMN 270, An Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer Of Human Factor VIII In Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels ≤ 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Statistical Analysis Plan (SAP) Version 3.0 vom 17.12.2020 und Data Access Plan (DAP) vom 16.09.2019.
47. Pierce, G. F., Ragni, M. V., van den Berg, H. M., Weill, A., O'Mahony, B. et al. Establishing the appropriate primary endpoint in haemophilia gene therapy pivotal studies. *Haemophilia* 2017; 23(5): 643-644.
48. Coppola, A., Franchini, M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 2013; 11(3): 327-9.
49. European Medicines Agency (EMA), Report on Haemophilia Registries Workshop 8 June 2018. Patient Registries Initiative. EMA/487643/2018, . URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf, [Aufgerufen am: 28.08.2022]. 2018
50. Food and Drug Administration (FDA), Human Gene Therapy for Hemophilia. Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/media/113799/download>, [Aufgerufen am: 29.08.2022]. 2020
51. Rentz, A., Flood, E., Altisent, C., Bullinger, M., Klamroth, R. et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14(5): 1023-34.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa.

URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf, [Aufgerufen am: 09.09.2022]. 2016

53. Limperg, P. F., Terwee, C. B., Young, N. L., Price, V. E., Gouw, S. C. et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia* 2017; 23(4): 497-510.

54. Bullinger, M., Globe, D., Wasserman, J., Young, N. L., von Mackensen, S. Challenges of patient-reported outcome assessment in hemophilia care-a state of the art review. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2009; 12(5): 808-20.

55. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Subjects with Severe Haemophilia A (Study 270-201). Statistical Analysis Plan (SAP) Version 3.0 vom 15.05.2019 und Data Access Plan (DAP) vom 02.02.2020.

56. Lalezari, S., Coppola, A., Lin, J., Enriquez, M. M., Tseneklidou-Stoeter, D. et al. Patient characteristics that influence efficacy of prophylaxis with rFVIII-FS three times per week: a subgroup analysis of the LIPLONG study. *Haemophilia* 2014; 20(3): 354-61.

57. Manco-Johnson, M. J., Soucie, J. M., Gill, J. C. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood* 2017; 129(17): 2368-2374.

58. Categorization Of The Likelihood Of Drug Induced Liver Injury. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda (MD). 2012.

59. Nathwani, A. C., Reiss, U. M., Tuddenham, E. G., Rosales, C., Chowdary, P. et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *The New England journal of medicine* 2014; 371(21): 1994-2004.

60. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Bokemeyer, C., Hallek, M., Lüftner, D., Weißinger, F. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland. Subgruppen. Definition, Analyse und Kriterienkatalog. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. URL: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2016

61. BioMarin International Inc. A Phase 1/2, Dose-Escalation, Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A (Study 270-201). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 29.03.2021, Report vom 21.01.2022.
62. George, L. A., Sullivan, S. K., Giermasz, A., Rasko, J. E. J., Samelson-Jones, B. J. et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *The New England journal of medicine* 2017; 377(23): 2215-2227.
63. Loprinzi Brauer, C. E., Motosue, M. S., Li, J. T., Hagan, J. B., Bellolio, M. F. et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2016; 4(6): 1220-1226.
64. BioMarin International Inc. A Phase 1/2, Dose-Escalation, Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A (Study 270-201). Tables Listings Graphic (TLG) Interimsanalyse Datenschnitt 29.03.2022.
65. BioMarin International Inc. A Phase 1/2, Dose-Escalation, Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A (Study 270-201). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 08.04.2020, Report vom 09.04.2021.
66. BioMarin International Inc. A Phase 1/2, Dose-Escalation, Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A (Study 270-201). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 01.04.2019, Report vom 25.10.2019.
67. BioMarin Pharmaceutical Inc., A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A. EudraCT number: 2014-003880-38. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003880-38/GB>, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2015

68. BioMarin Pharmaceutical Inc., Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients (270-201). Clinicaltrials.gov ID: NCT02576795. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576795>, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2015

69. BioMarin Pharmaceutical Inc., A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A. ICTRP ID: EUCTR2014-003880-38-GB. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003880-38-GB>, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2015

70. BioMarin Pharmaceutical Inc., A Phase 1/2, Dose-Escalation, Safety, Tolerability and Efficacy Study of Valoctogene Roxaparvovec, an Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients With Severe Haemophilia A. ICTRP ID: NCT02576795. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576795>, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2015

71. Fong, S., Yates, B., Sihn, C. R., Mattis, A. N., Mitchell, N. et al. Interindividual variability in transgene mRNA and protein production following adeno-associated virus gene therapy for hemophilia A. *Nat Med* 2022; 28(4): 789-797.

72. Pasi, K. J., Laffan, M., Rangarajan, S., Robinson, T. M., Mitchell, N. et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2021; 27(6): 947-956.

73. Rosen, S., Tiefenbacher, S., Robinson, M., Huang, M., Srimani, J. et al. Activity of transgene-produced B-domain-deleted factor VIII in human plasma following AAV5 gene therapy. *Blood* 2020; 136(22): 2524-2534.

74. Pasi, K. J., Rangarajan, S., Mitchell, N., Lester, W., Symington, E. et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *The New England journal of medicine* 2020; 382(1): 29-40.

75. BioMarin International Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-

Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels ≤ 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Tables Listings Graphic (TLG) Interimsanalyse Datenschnitt 15.11.2021.

76. BioMarin International Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels \leq 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 16.11.2020, Report vom 26.05.2021.

77. BioMarin International Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels \leq 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 30.04.2019, Report vom 25.10.2019.

78. BioMarin Pharmaceutical Inc., Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301) (BMN 270-301). Clinicaltrials.gov ID: NCT03370913. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913>, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2017

79. BioMarin Pharmaceutical Inc., Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301) BMN 270-301. ICTRP ID: NCT03370913. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370913>, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2017

80. BioMarin Pharmaceutical Inc., A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels \leq 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions. EudraCT number: 2017-003215-19. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003215-19/DE>, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2017

81. BioMarin Pharmaceutical Inc., A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels = 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions. ICTRP ID: EUCTR2017-003215-19-GB. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003215-19-GB>, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2017

82. Ozelo, M. C., Mahlangu, J., Pasi, K. J., Giermasz, A., Leavitt, A. D. et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. The New England journal of medicine 2022; 386(11): 1013-1025.

83. BioMarin International Inc. A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of BMN 270, An Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer Of Human Factor VIII In Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels ≤ 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Interim Analysis Plan Version 3.0 16.05.2019.

84. Eichler, H., Pedroni, M. A., Halimeh, S., Konigs, C., Langer, F. et al. [Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hamophilie-Zentren]. Hamostaseologie 2019; 39(4): 311-321.

85. Reyes, A., Revil, C., Niggli, M., Chebon, S., Schlagmuller, S. et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. Current medical research and opinion 2019; 35(12): 2079-2087.

86. Takeda Manufacturing Austria AG, Fachinformation Advate. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014151>, [Aufgerufen am: 29.08.2022]. 2022

87. Swedish Orphan Biovitrum AB, Fachinformation ELOCTA. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021557>, [Aufgerufen am: 29.08.2022]. 2021

88. Richards, M., Williams, M., Chalmers, E., Liesner, R., Collins, P. et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. British journal of haematology 2010; 149(4): 498-507.

89. Berntorp, E., Dolan, G., Hay, C., Linari, S., Santagostino, E. et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. Haemophilia 2017; 23(1): 105-114.

90. Makris, M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. Blood transfusion = Trasfusione del sangue 2012; 10(2): 165-8.

91. Di Minno, G., Santagostino, E., Morfini, M., Ettorre, C., Cultrera, D. et al. Patient satisfaction and acceptability of an on-demand and on-prophylaxis device for factor VIII delivery in patients with hemophilia A. Patient preference and adherence 2019; 13: 233-240.

92. Reilly Associates, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS). URL: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Translations-6.html, [Aufgerufen am: 08.09.2022].

93. Verein zur Förderung der Telemedizin in der Hämostaseologie – VFTH e.V., Newsletter 02/2018 - Neuigkeiten rund um Telemedizin. URL: <https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=25&ved=2ahUKEwiit8aO-7ToAhWp2aYKHxf8DLg4ChAWMA56BAgFEAE&url=https%3A%2F%2Fwww.vfth.org%2Fapp%2Fdownload%2F9464395885%2F15051800.PDF%3Ft%3D1570699372&usg=AOvVaw0Qac9YYamA-YjSAWVqNmVD>, [Aufgerufen am: 01.09.2022]. 2018
94. BioMarin International Inc. A Prospective Non-Interventional Study of Bleeding Episodes, Factor VIII Infusions, and Patient-Reported Outcomes in Individuals with Severe Hemophilia A (Study 270-902). Klinisches Studienprotokoll inklusive Amendments 1 17.09.2018.
95. BioMarin International Inc. A Prospective Non-Interventional Study of Bleeding Episodes, Factor VIII Infusions, and Patient-Reported Outcomes in Individuals with Severe Hemophilia A (Study 270-902). Statistical Analysis Plan 01.06.2020.
96. BioMarin International Inc. A Prospective Non-Interventional Study of Bleeding Episodes, Factor VIII Infusions, and Patient-Reported Outcomes in Individuals with Severe Hemophilia A (Study 270-902). Finaler Clinical Study Report (CSR), Datenschnitt vom 04.12.2019, Report vom 20.04.2021.
97. BioMarin International Inc. A Prospective Non-Interventional Study of Bleeding Episodes, Factor VIII Infusions, and Patient-Reported Outcomes in Individuals with Severe Hemophilia A (Study 270-902). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 15.02.2019, Report vom 07.10.2019.
98. Saxena, K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. Journal of blood medicine 2013; 4: 49-56.
99. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Damoctocog alfa pegolveröffentlicht am 1. April 2019, Vorgangsnummer 2019-01-01-D-425, IQWiG Bericht Nr. 745. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/damoctocog-alfa/damoctocog-alfa-gth-dgho-stellungnahme-23-04-2019.pdf/view>, [Aufgerufen am: 02.09.2022]. 2019

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die nachfolgenden Tabellen in Anhang 4-E wurden nach TREND („Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs“) 2004 bearbeitet [26]. Diese Vorgaben decken sich nicht vollständig mit denjenigen nach CONSORT. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist angemessen, da zur Bewertung des Zusatznutzens von BMN 270 keine randomisierten Studien vorliegen.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 270-301

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <p>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</p> <p>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</p>	<p><u>Hintergrund und Rationale</u></p> <p>Hämophilie A ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung der Gerinnung, die mit einem Mangel an Gerinnungsfaktor FVIII einhergeht. Um Blutungen zu verhindern ist eine dauerhafte Infusionsbehandlung mit plasmatisch oder rekombinant hergestellten Faktorpräparaten mehrmals pro Woche erforderlich [4]. Auch bei Einsatz langwirksamer FVIII-Präparate sind Patienten mit schwerer Hämophilie auf häufige Infusionen angewiesen. Emicizumab, ein gegen die Gerinnungsfaktoren IX und X gerichteter monoklonaler Antikörper, entlastet Hämophilie-Patienten deutlich, da es subkutan angewendet wird. Dennoch ist auch bei Emicizumab eine chronische Behandlung erforderlich. Zudem treten bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten mit schwerer Hämophilie auch unter Behandlung mit Emicizumab Durchbruchblutungen auf, die der Behandlung bedürfen [101]. Daher besteht ein hoher medizinischer Bedarf für eine langanhaltende Prophylaxe.</p> <p>Die Gentherapie bietet die Möglichkeit, die Faktorspiegel bei Hämophilie-Patienten dauerhaft nach nur einer Infusion anzuheben [4]. BMN 270 ist ein AAV5-assoziieter Vektor, welcher humanen FVIII exprimiert. Nach vorliegenden Befunden normalisiert BMN 270 nach einer Infusion langfristig die FVIII-Spiegel und senkt die Blutungsneigung sowie den Bedarf an FVIII-Präparaten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. BMN 270 wird von den Patienten insgesamt gut vertragen [102]. Die vorliegende Phase 3-Studie hat zum Ziel, zu überprüfen, ob BMN 270 bei guter Verträglichkeit den Verlauf der Erkrankung bei einem größeren Kollektiv aus Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Restaktivität umkehren kann.</p>
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <p>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</p> <p>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method),</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Erwachsene Männer mit Hämophilie A und einer FVIII-Restaktivität von höchstens 1 IE/dl</p> <p>FVIII-Prophylaxe über mindestens 12 Monate sowie gute Dokumentation der Blutungsereignisse und der benötigten FVIII-Produkte während der vorausgegangenen 12 Monate</p> <p>Einsatz von FVII-Konzentraten oder Kryopräzipitaten über mindestens 150 Tage</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</p> <p>Vorgehensweise bei der Rekrutierung</p> <p>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</p>	<p>Schriftliche Einverständniserklärung</p> <p>FVIII-Inhibitor-Konzentration mindestens zweimal im Abstand von mindestens einer Woche unterhalb der Nachweisgrenze (davon mindestens einmal in einem Zentrallabor)</p> <p>Angemessene Verhütungsmaßnahmen</p> <p>Alkoholabstinenz über mindestens 52 Wochen nach der BMN 270-Infusion</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Antikörper gegenüber dem AAV5-Kapsid</p> <p>Anzeichen einer akuten Infektion oder immunsuppressive Erkrankung einschließlich HIV</p> <p>Klinisch bedeutsame Leberfunktionsstörung</p> <p>Vorherige Leberbiopsie mit Nachweis ausgeprägter Fibrose</p> <p>Andere Blutungserkrankungen neben Hämophilie A</p> <p>Zahl der Blutplättchen <100*10⁹/l</p> <p>Kreatinin ≥1.5 mg/dl</p> <p>Leberzirrhose im Ultraschall, unabhängig von der Ätiologie</p> <p>Chronische oder akute Hepatitis B</p> <p>Akute Hepatitis C oder antivirale Therapie</p> <p>Krebserkrankung im Akutstadium ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs</p> <p>Bekannter Leberkrebs</p> <p>Bekannte Thrombosen ausgenommen derzeit unbehandelte Katheter-assoziierte Thrombosen</p> <p>Bekannte Thrombophilien einschließlich solcher, bei denen das Thromboserisiko erhöht ist wie z. B. Vorhofflimmern</p> <p>Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten</p> <p>Jede andere Bedingung, die aus Sicht des Prüfarztes oder Sponsors den Verlauf oder die Studienergebnisse negativ beeinflussen könnte</p> <p>Vorbehandlung mit einem Vektor oder einer Gentherapie</p> <p>Geplanter großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 52 Wochen nach der Infusion von BMN 270</p> <p>Systemische Immunsuppressiva (ausgenommen Corticosteroide) oder Lebendimpfungen innerhalb von 30 Tagen vor der BMN 270-Infusion</p> <p>Teilnahme an einer anderen klinischen Studie ausgenommen Beobachtungsstudien unter bestimmten Bedingungen</p> <p>Keine Zustimmung zum Einsatz von Blut oder Blutprodukten</p> <p>Geeignete Patienten werden in etwa 60 ausgewiesenen Zentren in die Studie eingeschlossen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten dürfen nur unter der Voraussetzung in die Studie aufgenommen werden, dass der medizinische Monitor dem zustimmt. Bei etwa 20 Patienten sollen detaillierte Daten zum Krankheitsverlauf über die letzten 12 Monate vorliegen (Blutungsereignisse und Einsatz von FVIII). Es ist geplant, dass circa 110 Patienten aus der NIS 270-902 in die Studie 270-301 übergehen, vorausgesetzt es liegen Daten zum Vorverlauf über etwa sechs Monate vor.</p> <p>An der Studie nehmen Zentren in Großbritannien und den USA teil. Die Daten werden elektronisch erfasst.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <p>Inhalt: was wurde gegeben?</p> <p>Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</p> <p>Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</p> <p>Verbreiter: wer verabreichte die Intervention?</p> <p>Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</p> <p>Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</p> <p>Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</p> <p>Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</p>	<p>Die Intervention ROCTAVIAN® (Valoctocogen-Roxaparvovec, Laborcode BMN 270, AAV5-hFVIII-SQ) ist eine Gentherapie. Dabei handelt es sich um einen aus Adeno-Viren (AAV Serotyp 5) abgeleiteten Vektor, der unter der Kontrolle eines menschlichen, hybriden, leberspezifischen Promotors steht. Valoctocogen-Roxaparvovec exprimiert eine Variante des humanen FVIII, in der die B-Domäne des Gens deletiert ist (sogenannte SQ-Variante). Valoctocogen-Roxaparvovec induziert die körpereigene hFVIII-Produktion in Vektor-transformiertem Lebergewebe.</p> <p>Valoctocogen Roxaparvovec ist eine sterile Lösung zur i.v. Infusion. Die Ampullen enthalten AAV5-hFVIII-SQ in einer Konzentration von 2E13/ml Vektorgenomen in 8,5 ml Phosphatbuffer.</p> <p>BMN 270 in einer Dosis von 6E13 Vektorgenomen/kg KG wird den Patienten unter Einsatz einer elektrischen Pumpe in den Studienzentren i.v. verabreicht. Die Flussrate beträgt anfänglich 1 ml/min und wird anschließend alle 30 min um 1 ml/min auf höchstens 4 ml/min erhöht, vorausgesetzt, der klinische Zustand des Patienten erlaubt dies. BMN 270 ist bei Raumtemperatur über 7,5 Stunden haltbar.</p> <p>Aufgrund des Risikos von Überempfindlichkeitsreaktionen darf BMN 270 nur in dafür qualifizierten Stationen verabreicht werden, die im Notfall Überlebensmaßnahmen einleiten können. Die für die Infusionen verantwortlichen Personen sind geschult, um mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen erkennen und sofort behandeln zu können. Dem Prüfarzt müssen die Sampson-Kriterien zur Anaphylaxie gut bekannt sein. Im Falle anaphylaktischer Reaktionen kann die Infusion im Ermessen des Prüfarztes verlangsamt oder unterbrochen werden. Falls klinisch vertretbar kann die Infusion bei gegebenenfalls niedrigerer Flussrate anschließend wieder eingeleitet werden.</p> <p>Die Patienten werden einmalig behandelt. Nach Abschluss der Infusionen werden die Patienten engmaschig überwacht und der i.v. Zugang nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8 Stunden entfernt, vorausgesetzt, der Patient ist stabil. Die Patienten werden über mindestens 8 Stunden überwacht oder auch länger falls notwendig. Eine stationäre Einweisung der Patienten ist nicht erforderlich. Die Infusion kann prinzipiell in jeder Einrichtung verabreicht werden, die dazu in der Lage ist und den Patienten über mindestens 8 Stunden überwachen kann. Vor Verlassen der Klinik/Einrichtung werden den Patienten darüber informiert, wie sie Überempfindlichkeitsreaktionen erkennen können. Im Verdachtsfall sind die Patienten angehalten, umgehend einen Arzt oder eine Notfallambulanz aufzusuchen.</p> <p>Da BMN 270 in den Studienzentren einmalig i.v. verabreicht wird, ist die Therapietreue nicht von Bedeutung.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>Wirksamkeit von BMN 270 gemessen als hFVIII-Aktivität 49-52 Wochen nach der Infusion</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>Einfluss von BMN 270 auf die Zahl der FVIII-Therapien und die Anzahl der Blutungsereignisse, die eine FVIII-Therapie erfordern, jeweils zwischen Woche fünf und 52</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <p>Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p> <p>Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</p> <p>Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Änderung der FVIII-Aktivität (chromogener Assay) 49-52 Wochen nach der BMN 270-Infusion, ausgedrückt als Median über das 4-Wochen-Zeitfenster</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Die Veränderung des annualisierten Verbrauchs (IE/kg) der exogenen FVIII-Ersatztherapie in Woche 5 - letzter Besuch bis zum Datenschnittpunkt nach der BMN 270-Infusion gegenüber Baseline.</p> <p>Die Veränderung der annualisierten Anzahl von Blutungsepisoden, die eine exogene FVIII-Ersatzbehandlung während Woche 5 - letzter Besuch bis zum Datenschnittpunkt nach der BMN 270-Infusion gegenüber Baseline.</p> <p><u>Tertiäre Endpunkte</u></p> <p>Haemo-QoL-A-Fragebogen, ein validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten [51]</p> <p>EQ-5D-5L, ein generischer Patienten-Fragebogen, um den Gesundheitszustand zu erfassen</p> <p>„Haemophilia Activity List (HAL)“, ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hämophilie-spezifischer Fragebogen, auf dem die Patienten ihre körperlichen Fähigkeiten selbst einschätzen</p> <p>„Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific“, ein Fragebogen, um abzuschätzen, welchen Einfluss die Erkrankung auf die Arbeitsfähigkeit oder die schulischen Leistungen hat, falls zutreffend [103]</p> <p><u>Immunogenität:</u> Anti-AAV5 Kapsid- und anti-FVIII-Antikörper inklusive neutralisierende Antikörper</p> <p>Pharmakodynamik: FVIII Proteinkonzentration und Aktivität</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> Diverse Laborparameter z.B. mögliche Biomarker</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>UEs, klinische Laborparameter insbesondere Leberfunktion, Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und Immunogenität</p> <p>UEs von besonderem Interesse (EOSI):</p> <p>ALT erhöht entsprechend der EOSI-Kriterien</p> <p>Störungen der Leberfunktion</p> <p>Potenzieller Hy`s law case</p> <p>Infusions-, Überempfindlichkeits-, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen</p> <p>Thromboembolische Ereignisse</p> <p>Nachweis von FVIII-Hemmkörpern mittels Bethesda-Test</p> <p>Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von BMN 270 werden regelmäßig durch einen unabhängigen Ausschuss (DMC) überwacht. Der Ausschuss kann hinsichtlich des Weiteren Studienverlaufs oder der Dosis Empfehlungen aussprechen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Fallzahlschätzung</u></p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Studie 270-201 beträgt die FVIII-Aktivität in Woche 52 bei den mit 6E13 BMN 270 behandelten Patienten im Mittel $103,8 \pm 62,4$ IE/ml (95 % KI 46,1, 161,5). Die Studie 270-201 legt für BMN 270 in einer Dosis von 6E13 vg/kg KG eine Effektgröße von 0,6 nahe. Unter Berücksichtigung des unteren KIs und einer Basisaktivität von 1 IE/dl (höchster erlaubter Wert) ergibt sich eine Effektgröße von etwa 0,7. Der Fallzahlschätzung wurde eine Effektgröße von 0,6 zugrunde gelegt. Die Studie besitzt eine Power von mindestens 95 %, um eine Änderung der FVIII-Aktivität (>0) bis Woche 49-52 auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nachweisen zu können.</p> <p>Für die sekundären Endpunkte wurde eine Fallzahl von 110 Patienten geschätzt, die zuvor über mindestens sechs Monate an der prospektiven Beobachtungsstudie 270-902 teilgenommen hatten. Hinsichtlich der Zahl der FVIII-Ersatztherapien wurde eine konservative Effektstärke von 0,6 angenommen. Für die Zahl der behandelten Blutungen pro Jahr wurde eine Nicht-Unterlegensgrenze von 3,5 angenommen und der Fallzahlschätzung zugrunde gelegt. Das Signifikanzniveau beträgt bei beiden Analysen 0,05 (zweiseitig).</p> <p>Insgesamt hat die Studie bei hierarchischer Testung der primären und sekundären Endpunkte eine Power von über 80 % auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p><u>Zwischenanalysen</u></p> <p>Es sind zwei Zwischenanalysen geplant, eine nachdem 16 und eine nachdem 20 HIV-negative Patienten 26 Wochen abgeschlossen haben (oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben). Aufgrund der positiven Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse wird auf die zweite Zwischenanalyse verzichtet. Weitere Analysen finden statt, nachdem alle Patienten mindestens ein Jahr bzw. zwei Jahre Follow-up durchlaufen haben.</p> <p><u>Abbruchregeln</u></p> <p>Bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse bei einem Patienten nach Infusion von BMN 270 ist protokollgemäß eine dringliche Neubewertung erforderlich und die Rekrutierung weiterer Patienten kann u.U. ausgesetzt werden:</p> <p>Leberfunktion entgleist (im Prüfplan sind Grenzwerte angegeben)</p> <p>Mit der Behandlung in Zusammenhang stehendes Gard 4 oder 5 UE</p> <p>Leberversagen</p> <p>Hohe Titer neutralisierender Antikörper gegenüber</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hFVIII (>5 Bethesda-Einheiten) bei zwei Studienteilnehmern</p> <p>Jede Art von Krebs, ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs, unabhängig von dem Zeitpunkt des Auftretens</p> <p>Thromboembolisches Ereignis verbunden mit einer FVIII-Aktivität über 150 IE/dl bei einem Patienten</p> <p>Bei folgenden Ereignisse ist ebenfalls eine dringliche Neubewertung erforderlich, die Rekrutierung darf aber fortgesetzt werden, vorausgesetzt, das DMC ist damit einverstanden:</p> <p>Hohe Titer neutralisierender Antikörper gegenüber hFVIII (>5 Bethesda-Einheiten) bei einem Studienteilnehmer</p> <p>Thromboembolisches Ereignis bei einem Patienten</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <p>Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</p> <p>Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Die Patienten werden der Intervention einzeln zugewiesen.</p> <p>Alle Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, können an der Studie bis zum Erreichen der Fallzahl teilnehmen.</p> <p>Ein Matching ist in der Studie nicht vorgesehen. Allerdings müssen für alle Patienten detaillierte Angaben zu Blutungsereignissen und zum Einsatz von FVIII-Produkten aus dem Vorjahr vorliegen. Dabei dient jeder Patient als seine eigene Kontrolle (intra-individueller Vergleich).</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <p>Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</p> <p>Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</p>	<p>Es handelt sich um eine offene Studie. Die Patienten, Prüfarzte und sonstige an der Studie beteiligten Personen sind gegenüber der Behandlung nicht verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <p>Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</p> <p>Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)</p>	<p>Die ITT-Population umfasst alle Patienten, denen BMN 270 verabreicht wurde.</p> <p>Die modifizierte ITT-Population entspricht allen Patienten, die BMN 270 erhalten hatten und HIV-negativ sind.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts bezieht sich auf die mITT-Population. Andere Wirksamkeits- sowie die Sicherheitsparameter wurden für die ITT-Population analysiert.</p>
11	Statistische Methoden	Zur Analyse des primären Endpunkts (Änderung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</p> <p>Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p> <p>Methoden zur Imputation fehlender Daten</p> <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p>der FVIII-Aktivität von Baseline bis Woche 49-52) wird ein Einstichproben-t-Test eingesetzt.</p> <p>Interimanalyse: Zur Analyse des zweiten primären Endpunktes Responder-Rate (nur USA) wird ein exakter Binominaltest eingesetzt. Der primäre Endpunkt wird bei der ersten bzw. zweiten Zwischenanalyse auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,0002 bzw. 0,001 getestet.</p> <p>Um der Multiplizität gerecht zu werden, wird die sogenannte „Fallback“-Methode bei der Interimsanalyse und der finalen Primäranalyse angewendet. Dies gilt auch für die primäre Responder-Analyse [104]:</p> <p>Liegt der p-Wert der ersten Zwischenanalyse bei höchstens 0,0002, gilt das Ergebnis als signifikant und das Signifikanzniveau der finalen Analyse beträgt 0,05.</p> <p>Liegt der Wert darüber, wird das Ergebnis der ersten Zwischenanalyse als nicht signifikant gewertet und das Signifikanzniveau der zweiten Zwischenanalyse auf 0,05 festgelegt. Ein p-Wert von $\leq 0,001$ gilt in der zweiten Zwischenanalyse als signifikant und der Signifikanzlevel der finalen Analyse beträgt in diesem Fall 0,0498.</p> <p>Ein p-Wert oberhalb von 0,001 wird bei der zweiten Zwischenanalyse als nicht signifikant eingestuft und das Signifikanzniveau der finalen Analyse wird auf 0,0488 festgelegt.</p> <p>Um der Multiplizität Rechnung zu tragen, wird nach Einsatz der „Fallback“-Methode ein hierarchisches Model zur Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte eingesetzt. Die sogenannte „Family-wise error rate“ wird auf einem Niveau von 0,05 kontrolliert.</p> <p><u>Imputation fehlender Werte:</u></p> <p>Fehlende Werte des primären Endpunkts wurden durch den Median aus dem letzten 4-Wochen-Zeitfenster mit validen Werten ersetzt.</p> <p>Bei der hFVIII-Aktivität wurden fehlende Werte mittels „Imputationsmethode mit dem kleineren der benachbarten nicht fehlenden Werte“ imputiert.</p> <p>Fehlende Daten zu Begleitbehandlungen und UEs werden konservativ gehandhabt.</p> <p>Zur Analyse der Daten wird in der Regel das Software-Programm SAS Version 9.4 oder höher eingesetzt.</p> <p><u>Geplante Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Alter: ≥ 18 bis < 30 Jahre vs.: ≥ 30 bis < 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre</p> <p>Ethnische Herkunft: Asien, Schwarz oder Afro-amerikaner, Weiß oder Andere</p> <p>Blutende Gelenke zu Beginn der Studie: Ja / Nein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</p> <p>Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden</p> <p>Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</p> <p>Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</p> <p>Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</p> <p>Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</p> <p>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: n=181 (n=41 Nicht-Teilnehmer der Studie 270-902 und 140 Patienten, die an der Studie 270-902 teilgenommen hatten, „Rollover“ Patienten) • Davon waren 37 Patienten nicht geeignet (meist Nachweis von AAV5-Antikörpern) und 144 Patienten geeignet für die Studie 270-301. • Bis zum Datenschnitt wurden 144 Patienten in die Studie aufgenommen, wovon 134 Patienten (93,1 %) mit BMN 270 behandelt worden sind. • 10 geeignete Patienten schieden nach dem Screening aus und wurden nicht behandelt (n=5 Entzug der Einverständniserklärung vor Infusion, n=4 Rückzug des Einverständnisses nach abnormalen Leberwerten bei der Eingangsvisite, n=1 Vorliegen der Kontraindikation HIV nach Protokolländerung). • Alle Probanden blieben in der Studie, bis auf einen, der zur Nachbeobachtung verloren ging (letzter Besuch in Woche 66) und ein Todesfall, der nicht im Zusammenhang mit BMN 270 stand. Keiner der Probanden hat die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Von den 134 Probanden hatten 122 (91,0 %) die 104-wöchige Nachbeobachtungszeit der Studie zum Zeitpunkt des Datenstichtag (11.12.2021) abgeschlossen. Kein Proband brach die Studie vor Woche 104 ab und alle Probanden schlossen die Woche 104 ganz oder teilweise abgeschlossen. <p><u>Wesentliche Änderungen des Prüfplans:</u></p> <p><i>Amendment 1 (25.01.2018):</i></p> <p>Erhöhung der Fallzahl auf 70 Patienten, um die Überlegenheit von BMN 270 hinsichtlich der jährlichen Blutungsrate zu überprüfen</p> <p>Der Zeitpunkt der Zwischenanalyse wurde auf 20 Patienten geändert, die an der Visite in Woche 26 teilgenommen hatten. Bei dieser Analyse sollte nur der primäre Endpunkt ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Studie 270-201 legen nahe, dass diese Fallzahl ausreichend ist.</p> <p>Bei Patienten mit deutlich erhöhtem ALT-Spiegel soll die Leberfunktion aus Sicherheitsgründen zweimal wöchentlich überprüft werden.</p> <p>Die Haut und der Bewegungsapparat werden zusätzlich untersucht, was bei Hämophilie dem üblichen Standard entspricht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Leberfunktion und FVIII-Aktivität werden während der Jahre 2-5 häufiger gemessen als ursprünglich geplant. Dadurch können die Prüfarzte die Wirksamkeit und Sicherheit von BMN 270 besser bewerten.</p> <p>Eine Vor- oder Begleitbehandlung mit Emicizumab, Fitusiran und Concizumab ist nicht mehr zulässig, da diese die FVIII-Spiegel beeinflussen können.</p> <p><i>Amendment 2 (28.06.2018)</i></p> <p>Erhöhung der Fallzahl auf 130 Patienten und der Zentren auf 60, da sich die der Fallzahlschätzung unterliegenden Annahmen hinsichtlich der Blutungsereignisse geändert haben.</p> <p>Nachdem bei drei Patienten klinisch bedeutsame Infusionsreaktionen in Zusammenhang mit BMN 270 aufgetreten waren, wurde die Flussrate der BMN 270-Infusionen geändert und weitere Maßnahmen eingeleitet.</p> <p>Ab Amendment 2 werden Daten zu Begleitmedikationen und UEs während der Studienjahre 2-5 engermaschiger erhoben als ursprünglich geplant, da dies angemessener und der zusätzliche Aufwand zumutbar ist.</p> <p>Klarstellung, dass eine mit den Infusionen in Zusammenhang stehende allerdings nicht durch ein UE bedingte Krankenhauseinweisung z.B. zur weiteren Überwachung nicht als SUE zu bewerten ist.</p> <p><i>Amendment 3 (24.08.2018)</i></p> <p>Ab Amendment 3 sind HIV-positive Patienten von der Studie ausgeschlossen, da bei einem HIV-positiven Patienten unter HAART-Therapie die Leberenzyme nach Behandlung mit BMN 270 erheblich angestiegen waren.</p> <p>Efavirenz und Lamivudine wurden als nicht zulässige Begleitmedikationen definiert, da diese vermutlich ursächlich für die oben genannte Leberfunktionsstörung waren.</p> <p>Die Ausschlusskriterien wurden hinsichtlich der Leberfunktion enger gefasst, um das Risiko einer Leberschädigung zu minimieren.</p> <p>Die Zeitpunkte der Visiten (Jahre 2-5) wurden geändert, um den Ablauf in den Studienzentren zu erleichtern. Patienten, die bis zur Woche 52 nicht auf die Therapie angesprochen hatten, konnten sich unter bestimmten Voraussetzungen nachfolgend</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>weniger häufig den Visiten unterziehen.</p> <p>Der SAP wurde an den Entwurf der FDA-Leitlinie zur humanen Gentherapie bei Hämophilie angepasst.</p> <p>Die Bedingungen wurden konkretisiert, unter welchen eine erneute FVIII-Prophylaxe in Betracht kommt.</p> <p>Bei erhöhter ALT durften nach Absprache mit dem Monitor orale Corticosteroide eingesetzt werden, um die Behandlung flexibler zu gestalten.</p> <p><i>Amendment 4 (09.11.2018)</i></p> <p>Das Auftreten von FVIII-Hemmkörpern wurde als Ereignis von besonderem Sicherheitsinteresse definiert, um derartige Ereignisse den Gesundheitsbehörden zeitnah melden zu können.</p> <p><i>Änderung 5 (10.05.2019)</i></p> <p>Die globale Änderung 5 des Protokolls (vom 10. Mai 2019) wurde verfasst, aber nie an die Gesundheitsbehörden weitergegeben oder an einem Studienstandort umgesetzt.</p> <p>Der vorläufige Analyseplan (vom 16. Mai 2019) und der SAP (Version 2.0, vom 16. Mai 2019) für den ursprünglichen Zulassungsantrag basierten auf Protokolländerung 5.</p> <p><i>Amendment 6 (03.04.2020)</i></p> <p>Die Änderungen hatten keine Auswirkungen auf den Stichprobenumfang, die Endpunktdefinition oder die statistischen Methoden im Zusammenhang mit der endgültigen Wirksamkeitsanalyse der Studie.</p> <p>Das Auftreten von Ereignissen nach dem Hy'schen Gesetz wurde als EOSI für die Zwecke der beschleunigten Sicherheitsberichterstattung hinzugefügt, und es wurde eine zusätzliche Sicherheitsüberwachung für den Fall eingeführt, dass ein Fall potenziell die Kriterien des Hy'schen Gesetzes erfüllt.</p> <p>Die Option, ein unerwünschtes Ereignis als mit Kortikosteroiden oder anderen systemischen Immunsuppressiva zusammenhängend/nicht zusammenhängend zu bewerten, wurde hinzugefügt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Die Studie hat am 19.12.2017 begonnen und dauert noch an. Der vorliegende Zwischenbericht erfasst Daten bis zum 16.11.2021. Bis zum Datenschnitt haben 134 Patienten mindestens bis Woche 104 an der Studie teilgenommen.
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

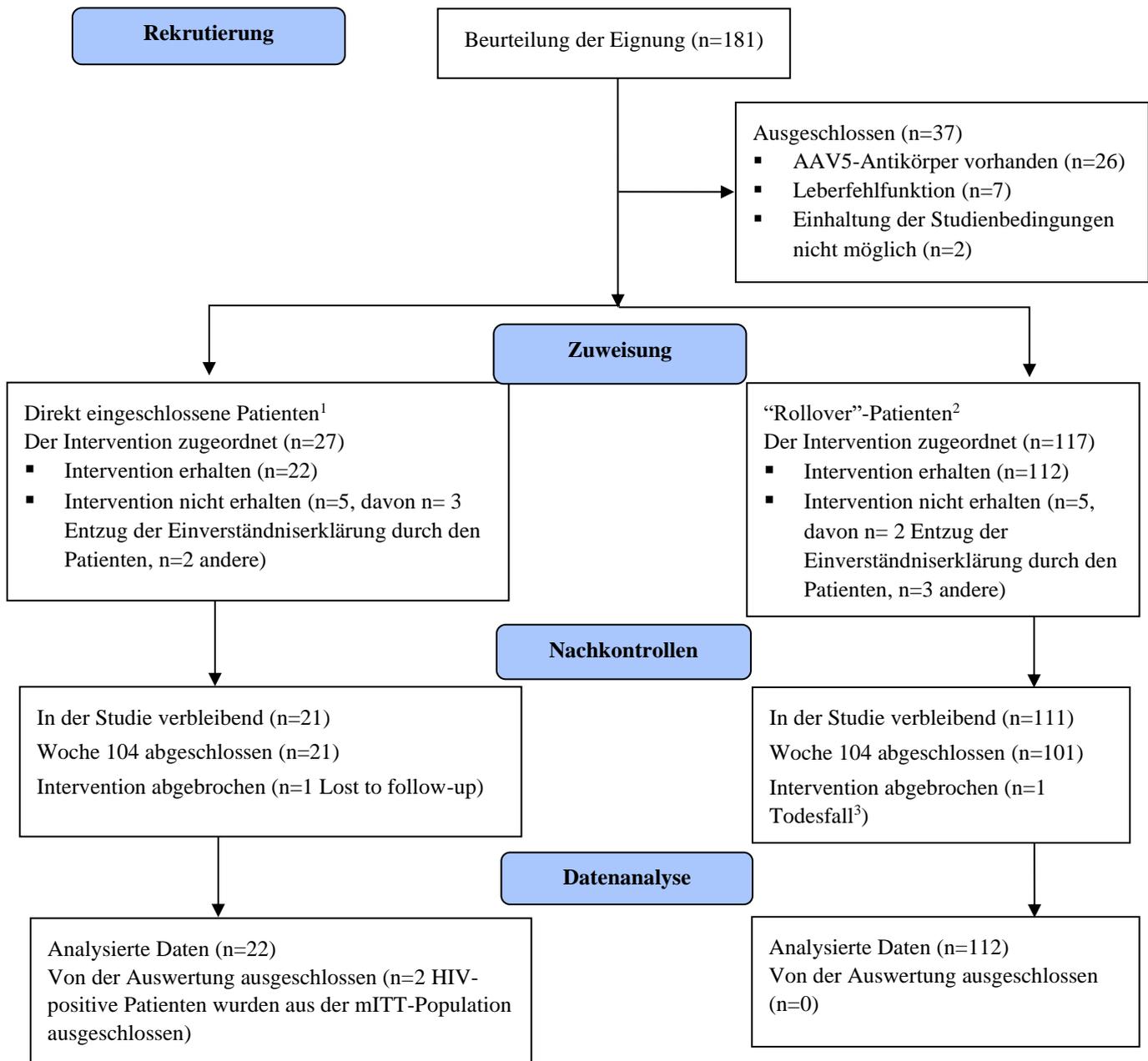


Abbildung 25: Patientenfluss der Studie BMN 270-301 (Datenschnitt 15.11.2021)

¹ Diese Patienten wurden direkt in die Studie eingeschlossen, ohne vorher an der prospektiven NIS 270-902 teilgenommen zu haben.

² Diese Patienten haben vorher an der prospektiven NIS 270-902 teilgenommen.

³ Der aufgetretene Todesfall stand nicht mit der Behandlung in Verbindung.

Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.1.1.1, 14.1.1.2, 14.1.2.1, 14.1.2.2

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 270-201

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <p>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</p> <p>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</p>	<p>Wie in Tabelle 4-123 dargelegt, besteht bei Hämophilie A ein hoher medizinischer Bedarf für eine langanhaltende Prophylaxe. Bei BMN 270 handelt es sich um einen ein AAV5-assoziierten Vektor, welcher den humanen Gerinnungsfaktor FVIII exprimiert.</p> <p>In der Studie 270-201 ist BMN 270 erstmals beim Menschen zum Einsatz gekommen. Die Studie hat einerseits die Sicherheit und andererseits die Dosis-Wirkungs-Beziehung von BMN 270 zum Ziel, d.h., ob und in welcher Dosis BMN 270 die endogene Expression des Gerinnungsfaktors FVIII (mindestens 50IE/dl) auch beim Menschen stimuliert.</p>
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <p>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</p> <p>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</p> <p>Vorgehensweise bei der Rekrutierung</p> <p>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Erwachsene Männer im Alter von mindestens 18 Jahren mit anamnestisch bekannter schwerer Hämophilie A. Ab einer FVIII-Restaktivität von 1 IE/dl oder niedriger gilt die Hämophilie A als schwer.</p> <p>Einsatz von FVII-Konzentraten oder Kryopräzipitaten über mindestens 150 Tage</p> <p>Mindestens 12 Blutungsereignisse in den letzten 12 Monaten beschränkt auf Patienten, die FVIII-Ersatztherapien lediglich anlassbezogen einsetzen (gilt nicht für Prophylaxe-Patienten)</p> <p>Schriftliche Einverständniserklärung sowie Bereitschaft, die Anforderungen der Studie zu erfüllen</p> <p>FVIII-Hemmkörper aus der Krankengeschichte nicht bekannt sowie zwei Tests im Abstand von mindestens einer Woche innerhalb der letzten 12 Monate mit negativem Ergebnis (<0,6 BU im Bethesda-Test nach Nijmegen)</p> <p>Bei sexuell aktiven Studienteilnehmern angemessene Verhütungsmaßnahmen</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Immunität gegenüber dem AAV-Kapsid</p> <p>Akute Infektion oder Immunsuppression</p> <p>HIV-positiv</p> <p>Leberfunktion deutlich eingeschränkt (ALT, Bilirubin und alkalische Phosphatase 3-fach über dem Normbereich und INR $\geq 1,4$)</p> <p>Nachweis ausgeprägter Leberfibrose innerhalb der letzten drei Jahre (Biopsie)</p> <p>Andere Blutungserkrankungen</p> <p>Thrombozytenzahl $< 100 \cdot 10^9/l$</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl</p> <p>Leberzirrhose im Ultraschall</p> <p>Hepatitis B und Oberflächenantigen positiv</p> <p>Hepatitis C und RNA-positiv</p> <p>Anderes Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Ende des Screenings</p> <p>Jede andere Erkrankung oder Bedingung, die sich aus Sicht des Prüfarztes negativ auf die Studienteilnahme des Patienten auswirken könnte</p> <p>Vorherige Gentherapie</p> <p>Große Operation bis zu 16 Wochen nach der BMN 270-Infusion geplant</p> <p>Immunsuppressiva oder Lebendimpfungen innerhalb von 30 Tagen vor der BMN 270-Infusion</p> <p>Die Patienten wurden in den an der Studie beteiligten Zentren untersucht und in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung dafür war, dass die Patienten gemäß Prüfplan geeignet waren und der Sponsor dem zugestimmt hatte.</p> <p>Die Patienten wurden in fünf Kliniken im Vereinigten Königreich rekrutiert. Behandelt wurden alle Patienten in einem weiteren Zentrum in London.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <p>Inhalt: was wurde gegeben?</p> <p>Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</p> <p>Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</p> <p>Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</p> <p>Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</p> <p>Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</p> <p>Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</p> <p>Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</p>	<p>Valoctocogen Roxaparvovec ist eine sterile Lösung zur i.v. Infusion. Die Ampullen enthalten AAV5-hFVIII-SQ in einer Konzentration von 2E13/ml Vektorgenomen in 8,5 ml Phosphatbuffer (siehe auch Tabelle 4-122).</p> <p>BMN 270 wurde den Patienten mittels einer elektrischen Pumpe einmalig i.v. verabreicht. Die Dauer der Infusion richtete sich nach der Dosis (höchstens 6 Stunden zwischen Auftauen und Ende der Infusion). Die Patienten wurden während der Infusionen engmaschig und anschließend über mindestens 24 Stunden regelmäßig überwacht. Die Patienten konnten die Klinik nach 24 Stunden verlassen, vorausgesetzt, ihr Zustand war stabil.</p> <p>Die Patienten wurden vier Dosis-Kohorten zugeteilt: 1) 6E12 vg/kg KG, 2) 2E13 bg/kg KG, 3) 6E13 vg/kg KG und 4) 4E13 vg/kg KG.</p> <p>Die ersten Patienten der Kohorten 1-3 wurden nacheinander im Abstand von mindestens drei Wochen rekrutiert. Ein Ausschuss bestehend aus Vertretern des Sponsors sowie Prüfarzten fällte anschließend eine Entscheidung, ob die BMN 270-Dosis erhöht werden durfte. Dabei waren Sicherheitsaspekte sowie die FVIII-Aktivität (mindestens 5 IE/dl) entscheidend. Die Dosis wurde eskaliert, wenn die Zielaktivität bei der niedrigeren Dosis nicht erreicht wurde. War dies der Fall, wurden weitere Patienten dieser Dosis zugeteilt.</p> <p>Da BMN 270 in einer Dosis von 6E12 bzw. 2E13</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vg/kg KG bei jeweils einem behandelten Patienten nach drei Wochen nicht die gewünschte Wirkung zeigte (FVIII \geq 5 IE/dl), wurden den Kohorten 1 und 2 keine weiteren Patienten mehr zugeteilt. Dadurch sollte die Zahl der Patienten, die mit einer nicht wirksamen BMN 270-Dosis behandelt werden, möglichst klein gehalten werden. BMN 270 in einer Dosis von 6E13 vg/kg KG war demgegenüber bei dem ersten behandelten Patienten wirksam und auf Entscheidung des Datenausschusses wurden sechs weitere Patienten mit 6E13 vg/kg KG behandelt. Bei diesen Patienten war es nicht mehr erforderlich, jeweils vor Einschluss des nächsten Patienten drei Wochen abzuwarten.</p> <p>Da bei dem ersten Patienten der Kohorte 3 erhöhte Leberwerte aufgetreten waren, wurden alle Patienten (Kohorte 3) beginnend mit Woche drei nach der Infusion prophylaktisch mit Corticosteroiden behandelt. Nach Protokolländerung wurden weitere sechs Patienten BMN 270 in einer Dosierung von 4E13 vg/kg KG BMN 270 zugeteilt. Bei diesen wurden Corticosteroide nur noch therapeutisch eingesetzt.</p> <p>Sollten bei einem Patienten wiederholt Blutungen auftreten, konnte die frühere Prophylaxe nach Rücksprache wieder aufgenommen werden.</p> <p>Da BMN 270 in den Studienzentren einmalig i.v. verabreicht wird, ist die Therapietreue nicht von Bedeutung.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäre Ziele</u> der Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung der Sicherheit von BMN 270 nach nur einmaliger Infusion - Bestimmung der Dosis von BMN 270, um hFVIII-Spiegel oberhalb von 5 % (>5 IE/dl) 16 Wochen nach der Infusion zu erreichen. Hierbei werden Faktoren wie Kinetik, Dauer sowie Ausmaß der hFVIII-Aktivität berücksichtigt. <p><u>Sekundäre Ziele</u> der Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunantwort auf den transgenen Gerinnungsfaktor FVIII und das AAV-Kapsid - Bedarf an FVIII-Ersatztherapien nach BMN 270 - Zahl der Blutungsereignisse nach BMN 270
6	<p>Zielkriterien</p> <p>Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p> <p>Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</p> <p>Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil derjenigen Patienten, deren FVIII-Aktivität zwischen Woche 13 und 16 im Median auf mindestens 5 IE/dl angestiegen war</p> <p>FVIII-Aktivität ausgedrückt als Median zwischen Woche 13 und 16</p> <p>Zur Berechnung wurden die Ergebnisse eines chromogenen Substrat- sowie einstufigen Gerin-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten	<p>nungstests herangezogen (bestimmt durch ein Zentrallabor).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Annualisierte Blutungsrate: Zahl der Blutung(en) oder damit einhergehenden Symptome pro Jahr, die FVIII-Ersatztherapien erfordern (zusätzlich Blutungskriterien gemäß „International Society of Thrombosis and Hemostasis“)</p> <p>Annualisierter Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien, ausgedrückt als IE/kg KG/Jahr und Infusionen/Jahr</p> <p>Berechnungsgrundlage sind dabei Woche 1-4, 5-26, 5-52 sowie Woche 5 und Folgende nach der Infusion, die mit historischen Daten aus dem Vorjahr unter FVIII-Prophylaxe verglichen werden.</p> <p>Zusätzlich FVIII-Verbrauch getrennt nach Grund der Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von UEs - Behandlung von Blutungen - Routine-Prophylaxe - Operationen oder andere Eingriffe - Prophylaxe als Vorsichtsmaßnahme bei Verletzungsgefahr oder vor Aktivitäten <p>Korrelationsanalysen zum Zusammenhang zwischen FVIII-Aktivität und Blutungsrate</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u></p> <p>Krankheitsspezifischer Fragebogen Haemo-QoL-A</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>Laboruntersuchungen insbesondere zur Leberfunktion, Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und Immunogenität</p> <p>Behandlungsbedingte UEs getrennt nach Schwere und Kausalzusammenhang</p> <p><i>UEs von besonderem Interesse (EOSI):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ALT erhöht entsprechend vordefinierter EOSI-Kriterien - Störungen der Leberfunktion - Potenzieller Hy`s law case - Infusions-, Überempfindlichkeits-, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen - Thromboembolische Ereignisse - Nachweis von FVIII-Hemmkörpern mittels Bethesda-Test modifiziert nach Nijmegen <p>Virusnachweis/-ausscheidung im Blut, Speichel, Samen, Urin und Faezes</p> <p>Immunogenität gegenüber AAV5 und dem transgenem FVIII-Produkt (gesamt sowie neutralisierende Antikörper) sowie Immunität peripherer, mononukleärer Blutzellen, gemessen mittels Interferon-gamma ELISpot-Test</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Klinische Pharmakologie</p> <p>Die Fallzahl wurde nicht formal nach statistischen Prinzipien geschätzt, sondern auf Basis klinischer Kriterien. Abhängig von den zuvor festgelegten Kriterien zur Dosiseskulation konnten bis zu 15 Patienten an der Studie teilnehmen.</p> <p><u>Zwischenanalysen:</u></p> <p>Eine formelle Zwischenanalyse ist nicht geplant. Gemäß SAP wird der primäre Endpunkt ausgewertet, nachdem alle Patienten 16 Wochen abgeschlossen haben.</p> <p>Das DRB überwacht regelmäßig die Sicherheitsdaten und trifft Entscheidungen hinsichtlich der Dosis.</p> <p><u>Abbruchregeln</u></p> <p>Bei Auftreten folgender Ereignisse wurden erst einmal keine weiteren Patienten aufgenommen und die Daten Neubewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALT über mindestens zwei aufeinanderfolgende Wochen mehr als 5-fach erhöht, ohne andere ersichtliche Ursache (vor Amendment 4: ALT 5-fach gegenüber Baseline erhöht) - UEs Grad 3 und höher einschließlich Leberversagen und Hepatitis (ausgenommen ALT), die mit BMN 270 in Zusammenhang standen - Nachweis von FVIII-Hemmkörpern (neutralisierende Antikörper) - Nachweis von AAV-Vektor-DNA im Samen bei drei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von jeweils mindestens zwei Wochen mehr als 52 Wochen nach der BMN 270-Infusion - Jede Krebserkrankung, ausgenommen Hautkrebs, unabhängig davon, wie viel Zeit seit der Infusion von BMN 270 vergangen ist <p>Für den Fall, dass bei einem Patienten ein Grad 2 UE auftrat, war protokollgemäß eine Sicherheitsanalyse vorgesehen, vorausgesetzt, das UE dauerte über mindestens 7 Tage an und stand mit BMN 270 in Zusammenhang. In diesem Fall musste die Studie nicht zwangsläufig vorübergehend unterbrochen werden.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <p>Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</p> <p>Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle</p>	<p>Die Patienten werden der Intervention einzeln zugewiesen.</p> <p>Alle Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, können an der Studie bis zum Erreichen der Fallzahl teilnehmen. Nachdem der Sponsor der Teilnahme des jeweiligen Patienten zugestimmt hatte, teilte dieser dem Patienten eine Dosis zu.</p> <p>Ein Matching ist in der Studie nicht vorgesehen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <p>Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</p> <p>Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</p>	<p>Es handelt sich um eine offene Studie. Die Patienten, Prüfarzte und sonstige an der Studie beteiligten Personen sind gegenüber der Behandlung nicht verblindet.</p> <p>Ein sogenannter Datenzugangsplan (DAP) regelt, welche Personen, Vertreter des Sponsors eingeschlossen, Zugang zu den Daten einzelner Patienten oder Gruppen haben. Dadurch sollen Verzerrungen bedingt durch das offene Design der Studie vermieden werden. Mithilfe des DAPs ist es möglich, studienspezifische Entscheidungen zu treffen, ohne den Ablauf der Studie zu sehr zu beeinträchtigen.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <p>Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</p> <p>Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)</p>	<p>Die primäre Analyseeinheit zur Auswertung der Wirksamkeitsergebnisse ist die FAS-Population („full analysis set“). Diese umfasst alle Patienten, die BMN 270 erhalten haben und für die mindestens der Baseline-Wert und ein Wert danach vorliegen.</p> <p>In die Analyse der Sicherheit gehen alle mit BMN 270 Behandelten ein.</p> <p>Die statistischen Analysen beziehen sich auf die BMN 270-Dosisgruppen sowie alle Patienten.</p> <p>Gegebenenfalls werden die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte bei der Gruppe der protokollkonformen Studienteilnehmer („per protocol“) zusätzlich ausgewertet.</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <p>Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</p> <p>Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p> <p>Methoden zur Imputation fehlender Daten</p> <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Es wird die Zahl und der Anteil derjenigen Patienten berechnet, deren FVIII-Aktivität während Woche 52 im Median mindestens 5 IE/dl erreicht. Ähnliche Analysen sind im Studienverlauf vorgesehen wie z. B. Woche 26 und 52 bis zu fünf Jahre nach der BMN 270-Infusion.</p> <p>Die FVIII-Aktivität über Woche 13-16 (Median) wird deskriptiv und für jede Dosisgruppe getrennt ausgewertet. Zusätzlich wird die FVIII-Aktivität alle vier Wochen bis zur Woche 104 und danach alle sechs Wochen getrennt nach Dosis berechnet.</p> <p>FVIII-Werte werden nur unter der Voraussetzung berücksichtigt, dass zwischen der Probennahme und der letzten FVIII-Therapie mindestens 72 Stunden vergangen sind. Zur Analyse werden ausschließlich die zentral bestimmten Messwerte herangezogen.</p> <p><u>Unterstützende Auswertungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kumulative Verteilungsfunktion zwischen Woche 13 und 16 - Zeit bis das Aktivitätsniveau von 5 IE/dl erstmals erreicht wird und wie lange die Aktivität bis zur 16. Woche auf einem Niveau von 5-150 IE/dl bleibt (gegebenenfalls weitere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aktivitätslevel: <1 IE/dl, 1-5 IE/dl und >150 IE/dl).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysen zur Variabilität der FVIII-Aktivität vor und nach Erreichen stabiler Spiegel - Falls erforderlich, Analyse der Langzeitdaten <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Die Zahl der pro Jahr behandelten Blutungen wird getrennt nach Dosisgruppen deskriptiv ausgewertet (zusätzlich getrennt nach Ursache und Ort der Blutung). Zur Analyse der Blutungen vor und nach der Infusion von BMN 270 wird ein Poisson-Regressionsmodell eingesetzt, gefolgt von einem Test auf Überdispersion. Sollte dieser positiv ausfallen, wird der Endpunkt mithilfe eines negativen binomialen Regressionsmodells statistisch ausgewertet. Gegebenenfalls kommt auch ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test in Betracht.</p> <p>Zum Vergleich des jährlichen FVIII-Verbrauchs vor bzw. nach der Infusion von BMN 270 wird ein gepaarter t-Test eingesetzt. Zusätzlich wird der jährliche FVIII-Verbrauch getrennt nach Ursache für die Infusion ausgewertet.</p> <p>Im SAP sind zusätzliche Auswertungen zum Zusammenhang zwischen der FVIII-Aktivität und dem Blutungsrisiko vorgesehen.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u></p> <p>Zur Analyse des Haemo-QoL-A-Fragebogens wird ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen eingesetzt. Es werden die Mittelwerte und zugehörigen 95 % KIs berechnet.</p> <p><u>Imputation:</u></p> <p>Es ist keine Imputation für fehlende Werte vorgesehen.</p> <p><u>Subgruppenanalysen wichtiger Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Art der FVIII-Vortherapie: Routine- vs. anlassbezogene Prophylaxe - Alter: 18-29 vs. 30-50 vs. ≥50 Jahre - Ethnische Herkunft - Zielgelenk bekannt <p>Zur statistischen Analyse wird in der Regel das Programm SAS eingesetzt.</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</p> <p>Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: Von den insgesamt 21 untersuchten Patienten waren sechs nicht geeignet (n=5 positiver Anti-AAV5-Test, n=1 Patient nicht fähig, die Studienanforderungen zu erfüllen). • Die verbleibenden 15 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und mit BMN 270 behandelt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden</p> <p>Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</p> <p>Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</p> <p>Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</p> <p>Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</p> <p>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</p>	<p>6E12 vg/kg KG n=1 2E13 vg/kg KG n=1 6E13 vg/kg KG n=7 4E13 vg/kg KG n=6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse nehmen alle Patienten weiterhin an der Studie teil und keiner der Teilnehmer hat die Studie abgeschlossen. Insgesamt 9 der 15 Patienten (60 %) haben Woche 156 abgeschlossen und alle Patienten Woche 104. • Alle 15 Behandelten wurden bei der Zwischenanalyse berücksichtigt (FAS- und Sicherheitsanalyse) <p><u>Wesentliche Änderungen des Prüfplans:</u></p> <p><i>Amendment 1 (06.03.2015)</i> Neues Ausschlusskriterium: Vorherige Gen- oder Vektortherapie auf Anraten der britischen Zulassungsbehörde Änderung eines Einschlusskriteriums: FVIII-Spiegel jemals bei 1 IE/dl oder niedriger geändert in Baseline-FVIII von höchstens 1 IE/dl, da dies schwere Hämophilie besser beschreibt</p> <p><i>Amendment 2 (26.05.2015)</i> Ausschluss von HIV-positiven und immunsupprimierten Patienten sowie Patienten mit akuten Infektionen, da die Sicherheit dieser Patienten gefährdet sein könnte Die Stopp-Regeln wurden enger gefasst, da ein zurückhaltendes Vorgehen bei einer ersten Studie bei Menschen angemessen ist. Eine FVIII-Auswaschphase war nicht länger erforderlich, da diese das Blutungsrisiko vor der Behandlung mit BMJN 270 erhöhen könnte.</p> <p><i>Amendment 3 (06.11.2015)</i> Corticosteroide sollten prophylaktisch eingesetzt werden, gesetzt den Fall, die ALT-Werte steigen auf das 1,5-Fache des jeweiligen Baseline-Wertes an. Grund dafür waren Hinweise, dass die transgene Expression besser erhalten bleibt, wenn bei erhöhten ALT-Werten Corticosteroide vorbeugend verabreicht werden.</p> <p><i>Amendment 4 (02.09.2016)</i> Corticosteroide zur Prophylaxe waren nicht mehr erforderlich und die Kriterien zum therapeutischen Einsatz von Corticosteroiden wurden geändert (ALT mindestens 1,5-Fach gegenüber Baseline erhöht auf ALT mindestens 1,5-Fach über dem Normbereich). Anstiege um das 1,5-Fache liegen innerhalb des normalen Schwankungsbereichs und durch die Änderung können eventuell unnötige Corticosteroid-Behandlungen vermieden werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kohorte 4 wurde zusätzlich eingeführt, um den Dosisseffekt besser untersuchen zu können. Bei 2/7 der mit 6E13 vg/kg KG Behandelten waren die FVIII-Spiegel auf Werte oberhalb des Normbereichs angestiegen.</p> <p>Die Stopp-Regeln hinsichtlich ALT wurden an die FDA-Empfehlungen angepasst. Zusätzlich wurden die Stopp-Regeln bezüglich der Virusausscheidung im Samen auf Basis neuer Daten geändert. Die Stopp-Regeln bei Auftreten von Grad 2 UEs wurden gelockert, da die ursprünglichen Regeln auf Basis der zum Zeitpunkt der Protokolländerung vorliegenden Daten zu restriktiv gewesen waren.</p> <p><i>Amendment 5 (14.02.2017)</i></p> <p>ALT und FVIII sollten zwischen Woche 1 und 20 nur noch einmal wöchentlich in den Studienzentren gemessen, da die rechtzeitige Gabe von Corticosteroiden dadurch nicht beeinträchtigt wird.</p> <p><i>Amendment 6 (21.12.2017)</i></p> <p>Die Leberfunktion und FVIII-Aktivität sollten zwischen Studienjahr 2 und 5 häufiger getestet werden als zuvor, um deren Verlauf auch über Woche 52 hinaus besser darstellen zu können.</p> <p><i>Amendment 7 (10.10.2018)</i></p> <p>Ab Amendment 7 durften Efavirenz, Lamivudin und experimentelle Hämophilie-Therapien (Emicizumab, Fitusiran und Concizumab) nicht mehr eingesetzt werden. Bei einem HIV-positiven Patienten unter HAART waren die Leberwerte erheblich angestiegen und es könnte einen Zusammenhang mit Komponenten des HAART-Regimes geben. Andere Hämophilie-Therapien können die FVIII-Messungen verzerren.</p> <p>Die Leberfunktion war zweimal wöchentlich zu messen gesetzt den Fall, die ALT-Werte eines Patienten übersteigen den Normbereich um das 3-Fache oder sogar mehr. Diese Änderung dient der Patientensicherheit.</p> <p>Klarstellung, dass die vorherige Prophylaxe aus klinischen Gründen (z. B. Blutungen) und weniger der FVIII-Werte wieder eingeleitet werden sollte, falls erforderlich.</p> <p><i>Amendment 8 (31.01.2019)</i></p> <p>Der Prüfplan wurde durch eine freiwillige Substudie ergänzt, in der den Patienten Leberbiopsien entnommen werden. Grund hierfür ist, dass die FVIII-Werte zwischen den Patienten stark schwanken. Untersucht wird, ob das Lebergewebe nach BMN 270 pathologische Veränderungen zeigt und wie und in welcher Form das Genprodukt intrahepatisch verteilt ist.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den	Die Studie hat am 29. Juli 2015 begonnen und dauert noch an. Der vorliegende Zwischenbericht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	erfasst Daten bis zum 1. April 2019. Alle eingeschlossenen und behandelten Patienten haben mindestens 104 Wochen abgeschlossen. Die Dauer der Nachbeobachtung beträgt bis zu fünf Jahre.
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

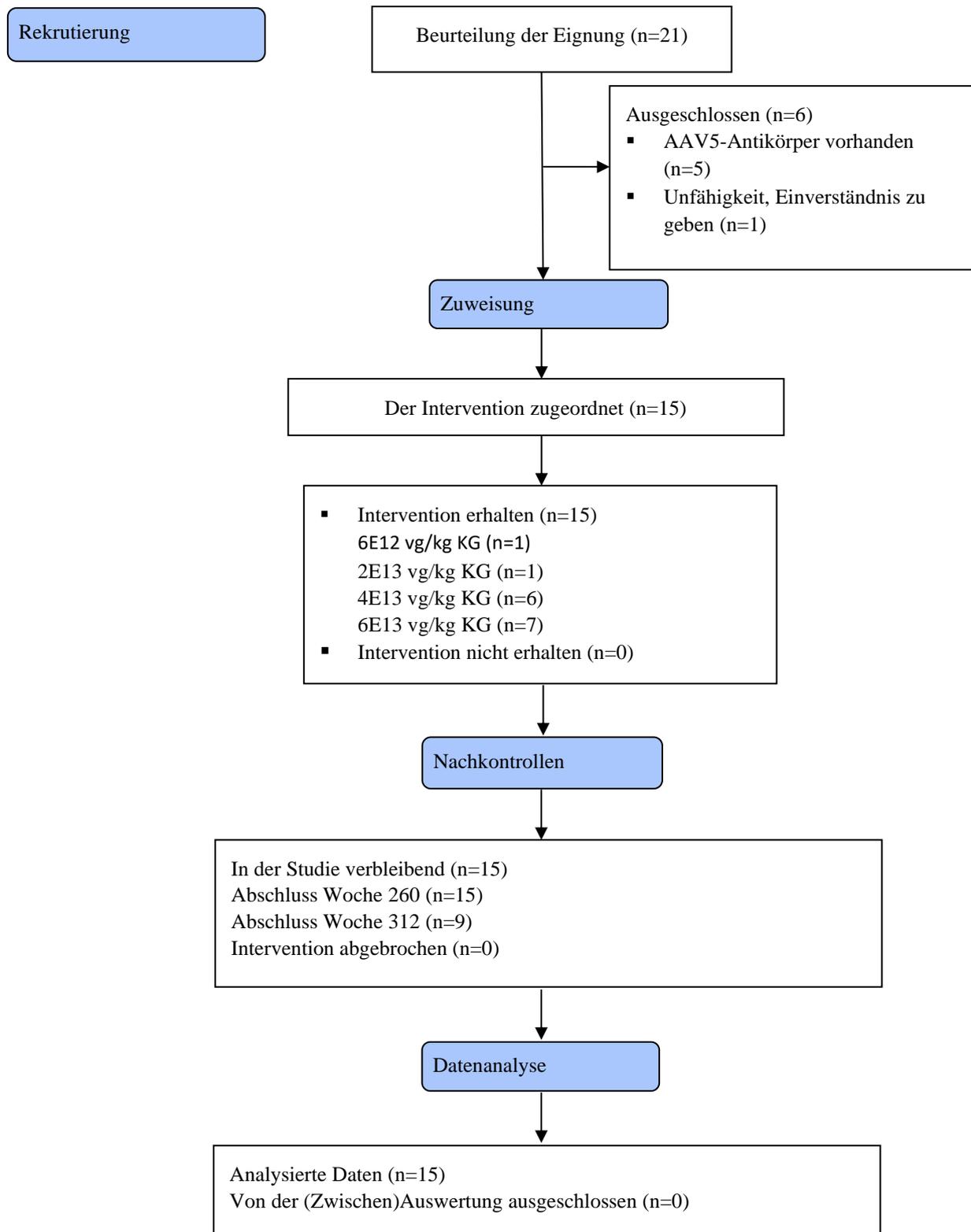


Abbildung 26: Patientenfluss der Studie BMN 270-201 (Datenschnitt 29.03.2022)

kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, vg: Vektorgenom.

Quelle: Studie 270-201 TLG Datenschnitt 29.03.2022 [64]: Tabelle 14.1.1.1, 14.1.1.2, 14.1.2.1, 14.1.2.2

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen. Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Da es sich bei den Studien BMN 270-201 und 270-301 um nicht randomisierte Studien handelt wird auf eine Darstellung der Verzerrungsaspekte in den nachfolgenden Bewertungsbögen verzichtet. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [9].

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Tabelle 4-126: „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Prozentuale versäumte Arbeitszeit (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Beeinträchtigung in %]				
n	86	16	101	102
Mittelwert (SD)	0,79 (4,45)	0,81 (2,29)	0,81 (4,19)	0,80 (4,17)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 33,3)	0,00 (0,0, 8,0)	0,00 (0,0, 33,3)	0,00 (0,0, 33,3)
BMN 270 Woche 4 – [Beeinträchtigung in %]				
n	85	18	102	103
Mittelwert (SD)	1,24 (4,82)	1,67 (7,07)	1,32 (5,27)	1,31 (5,25)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 25,0)	0,00 (0,0, 30,0)	0,00 (0,0, 30,0)	0,00 (0,0, 30,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	83	15	97	98
Mittelwert (SD)	0,84 (5,68)	-0,53 (2,07)	0,64 (5,34)	0,63 (5,31)
Median (Spanne)	0,00 (-20,0, 25,0)	0,00 (-8,0, 0,0)	0,00 (-20,0, 25,0)	0,00 (-20,0, 25,0)
95 % KI	-0,40, 2,09	-1,68, 0,61	-0,44, 1,71	-0,43, 1,70
p-Wert ²	0,1798	0,3343	0,2406	0,2406
BMN 270 Woche 52 – [Beeinträchtigung in %]				
n	79	17	95	96
Mittelwert (SD)	0,56 (2,93)	0,00 (0,00)	0,47 (2,68)	0,46 (2,66)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 20,0)	0,00 (0,0, 0,0)	0,00 (0,0, 20,0)	0,00 (0,0, 20,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	73	16	88	89
Mittelwert (SD)	0,40 (3,55)	-0,81 (2,29)	0,18 (3,40)	0,18 (3,38)
Median (Spanne)	0,00 (-15,0, 20,0)	0,00 (-8,0, 0,0)	0,00 (-15,0, 20,0)	0,00 (-15,0, 20,0)
95 % KI	-0,43, 1,23	-2,03, 0,41	-0,54, 0,90	-0,53, 0,89
p-Wert ³	0,3389	0,1757	0,6125	0,6125
BMN 270 Woche 104 – [Beeinträchtigung in %]				
n	90	18	107	108
Mittelwert (SD)	0,28 (2,17)	0,00 (0,00)	0,23 (1,99)	0,23 (1,98)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 20,0)	0,00 (0,0, 0,0)	0,00 (0,0, 20,0)	0,00 (0,0, 20,0)
Veränderung zu Baseline ²				

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
n	79	15	93	94
Mittelwert (SD)	-0,13 (3,67)	-0,87 (2,36)	-0,25 (3,51)	-0,24 (3,49)
Median (Spanne)	0,00 (-20,0, 20,0)	0,00 (-8,0, 0,0)	0,00 (-20,0, 20,0)	0,00 (-20,0, 20,0)
95 % KI	-0,95, 0,69	-2,17, 0,44	-0,97, 0,48	-0,96, 0,47
p-Wert ³	0,7598	0,1762	0,4985	0,4985
BMN 270 Woche 156 – [Beeinträchtigung in %]				
n	0	12	11	12
Mittelwert (SD)		0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Median (Spanne)		0,00 (0,0, 0,0)	0,00 (0,0, 0,0)	0,00 (0,0, 0,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	10	9	10
Mittelwert (SD)		-0,80 (2,53)	-0,89 (2,67)	-0,80 (2,53)
Median (Spanne)		0,00 (-8,0, 0,0)	0,00 (-8,0, 0,0)	0,00 (-8,0, 0,0)
95 % KI		-2,61, 1,01	-2,94, 1,16	-2,61, 1,01
p-Wert ³		0,3434	0,3466	0,3434
<p>ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation), WPAI+CIO:HS: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific 0 % entspricht keiner Beeinträchtigung, 100 % entspricht voller Beeinträchtigung</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der P-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.4.1</p>				

Tabelle 4-127: „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Prozentuale Beeinträchtigung bei der Arbeit (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Beeinträchtigung in %]				
n	86	16	101	102
Mittelwert (SD)	9,65 (15,14)	14,38 (23,37)	10,50 (16,70)	10,39 (16,65)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 70,0)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)
BMN 270 Woche 4 – [Beeinträchtigung in %]				
n	85	18	102	103
Mittelwert (SD)	7,88 (13,28)	12,22 (19,27)	8,73 (14,53)	8,64 (14,49)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 60,0)	0,00 (0,0, 50,0)	0,00 (0,0, 60,0)	0,00 (0,0, 60,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	83	15	97	98
Mittelwert (SD)	-1,45 (15,07)	-4,67 (23,26)	-1,96 (16,56)	-1,94 (16,48)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 50,0)	0,00 (-60,0, 30,0)	0,00 (-80,0, 50,0)	0,00 (-80,0, 50,0)
95 % KI	-4,74, 1,85	-17,55, 8,21	-5,30, 1,38	-5,24, 1,36
p-Wert ²	0,3847	0,4500	0,2469	0,2469
BMN 270 Woche 52 – [Beeinträchtigung in %]				
n	79	17	95	96
Mittelwert (SD)	7,85 (17,81)	8,24 (17,41)	8,00 (17,72)	7,92 (17,65)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 100,0)	0,00 (0,0, 70,0)	0,00 (0,0, 100,0)	0,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	73	16	88	89
Mittelwert (SD)	-2,19 (20,36)	-5,63 (25,29)	-2,84 (21,33)	-2,81 (21,21)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 90,0)	0,00 (-60,0, 40,0)	0,00 (-80,0, 90,0)	0,00 (-80,0, 90,0)
95 % KI	-6,94, 2,56	-19,10, 7,85	-7,36, 1,68	-7,28, 1,66
p-Wert ³	0,3608	0,3877	0,2149	0,2149
BMN 270 Woche 104 – [Beeinträchtigung in %]				
n	91	18	108	109
Mittelwert (SD)	9,34 (18,84)	11,11 (23,24)	9,72 (19,60)	9,63 (19,53)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	80	15	94	95
Mittelwert (SD)	-0,63 (19,31)	-2,67 (25,20)	-0,96 (20,32)	-0,95 (20,22)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 80,0)	0,00 (-60,0, 50,0)	0,00 (-80,0, 80,0)	0,00 (-80,0, 80,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
95 % KI	-4,92, 3,67	-16,62, 11,29	-5,12, 3,21	-5,07, 3,17
p-Wert ³	0,7730	0,6882	0,6489	0,6489
BMN 270 Woche 156 – [Beeinträchtigung in %]				
n	0	12	11	12
Mittelwert (SD)		17,50 (22,21)	19,09 (22,56)	17,50 (22,21)
Median (Spanne)		15,00 (0,0, 70,0)	20,00 (0,0, 70,0)	15,00 (0,0, 70,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	10	9	10
Mittelwert (SD)		-5,00 (22,24)	-5,56 (23,51)	-5,00 (22,24)
Median (Spanne)		0,00 (-50,0, 40,0)	0,00 (-50,0, 40,0)	0,00 (-50,0, 40,0)
95 % KI		-20,91, 10,91	-23,63, 12,52	-20,91, 10,91
p-Wert ³		0,4951	0,4985	0,4951
<p>ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation), WPAI+CIO:HS: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific 0 % entspricht keiner Beeinträchtigung, 100 % entspricht voller Beeinträchtigung</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der p-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.4.2</p>				

Tabelle 4-128: „Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)“ der Patienten nach BMN 270-Therapie im Vergleich zur FVIII-Vortherapie – Prozentuale Gesamtbeeinträchtigung bei der Arbeit (Studie 270-301; Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
Baseline – [Beeinträchtigung in %]				
n	86	16	101	102
Mittelwert (SD)	10,28 (15,89)	15,09 (23,35)	11,15 (17,27)	11,04 (17,22)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 70,0)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)
BMN 270 Woche 4 – [Beeinträchtigung in %]				
n	85	18	102	103
Mittelwert (SD)	8,78 (14,63)	13,06 (21,22)	9,62 (15,99)	9,53 (15,94)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 62,5)	0,00 (0,0, 65,0)	0,00 (0,0, 65,0)	0,00 (0,0, 65,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	83	15	97	98
Mittelwert (SD)	-0,90 (16,71)	-5,09 (23,62)	-1,56 (17,95)	-1,54 (17,86)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 62,5)	0,00 (-60,0, 30,0)	0,00 (-80,0, 62,5)	0,00 (-80,0, 62,5)
95 % KI	-4,55, 2,75	-18,17, 7,98	-5,17, 2,06	-5,12, 2,04
p-Wert ²	0,6255	0,4176	0,3952	0,3952
BMN 270 Woche 52 – [Beeinträchtigung in %]				
n	79	16	94	95
Mittelwert (SD)	8,35 (18,03)	8,75 (17,84)	8,50 (17,98)	8,41 (17,90)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 100,0)	0,00 (0,0, 70,0)	0,00 (0,0, 100,0)	0,00 (0,0, 100,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	73	16	88	89
Mittelwert (SD)	-1,86 (20,84)	-6,34 (25,53)	-2,69 (21,79)	-2,66 (21,66)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 90,0)	0,00 (-60,0, 40,0)	0,00 (-80,0, 90,0)	0,00 (-80,0, 90,0)
95 % KI	-6,72, 3,00	-19,94, 7,27	-7,31, 1,92	-7,23, 1,90
p-Wert ³	0,4484	0,3365	0,2492	0,2492
BMN 270 Woche 104 – [Beeinträchtigung in %]				
n	90	18	107	108
Mittelwert (SD)	9,71 (18,96)	11,11 (23,24)	10,04 (19,69)	9,94 (19,62)
Median (Spanne)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)	0,00 (0,0, 80,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	79	15	93	94
Mittelwert (SD)	-0,72 (19,96)	-3,43 (25,56)	-1,17 (20,93)	-1,15 (20,82)
Median (Spanne)	0,00 (-80,0, 80,0)	0,00 (-60,0, 50,0)	0,00 (-80,0, 80,0)	0,00 (-80,0, 80,0)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	Direkt eingeschlossen (n=22)	mITT ¹ (n=132)	ITT (n=134)
95 % KI	-5,19, 3,75	-17,58, 10,73	-5,48, 3,15	-5,42, 3,11
p-Wert ³	0,7489	0,6117	0,5926	0,5925
BMN 270 Woche 156 – [Beeinträchtigung in %]				
n	0	12	11	12
Mittelwert (SD)		17,50 (22,21)	19,09 (22,56)	17,50 (22,21)
Median (Spanne)		15,00 (0,0, 70,0)	20,00 (0,0, 70,0)	15,00 (0,0, 70,0)
Veränderung zu Baseline ²				
n	0	10	9	10
Mittelwert (SD)		-5,64 (22,49)	-6,27 (23,76)	-5,64 (22,49)
Median (Spanne)		0,00 (-50,0, 40,0)	0,00 (-50,0, 40,0)	0,00 (-50,0, 40,0)
95 % KI		-21,73, 10,45	-24,53, 12,00	-21,73, 10,45
p-Wert ³		0,4481	0,4516	0,4481
<p>ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, mITT: Modifiziertes intention to treat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p: Wahrscheinlichkeit (probability), SD: Standardabweichung (standard deviation), WPAI+CIO:HS: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific</p> <p>0 % entspricht keiner Beeinträchtigung, 100 % entspricht voller Beeinträchtigung</p> <p>¹ Ausschluss von zwei HIV-positiven Patienten.</p> <p>² Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>³ Der p-Wert basierte auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.</p> <p>Quelle: Studie 270-301 TLG Datenschnitt 15.11.2021 [75]: Tabelle 14.2.3.4.3</p>				