Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®)

CSL Behring GmbH

Modul 4 A

Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **14**
Abkürzungsverzeichnis **17**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **21**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 22
4.2 Methodik 32
4.2.1 Fragestellung 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 34
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 44
4.2.5.3 Meta-Analysen 51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 62
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 67
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 67
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 72
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT 74

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 74
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 74
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 74
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 75
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 75
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 75
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 77
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 77
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 78
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 78
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 78
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 79
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 80
4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 80
4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 81
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 82
4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 82
4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 95
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 97
4.3.2.2.3.1 Mortalität – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 98
4.3.2.2.3.2 Morbidität – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 101
4.3.2.2.3.3 Lebensqualität – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 133
4.3.2.2.3.4 Sicherheit – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 147
4.3.2.2.3.5 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 210
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 229
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 229
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 229
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 230
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 230
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 230
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 231
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 231
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 231
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 231
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 232
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 239
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 239
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 239
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 240

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 240
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 240
4.6 Referenzliste 242
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 246
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 249
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 251
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 252
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 254
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 269
Anhang 4-G : Weitere Analysen 287

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien 35
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 70
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 73
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 73
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 75
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 75
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 76
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 76
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 76

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien 78
Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 79
Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 80
Tabelle 4-25: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien 80
Tabelle 4-26: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien 81
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 83
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 84
Tabelle 4-29: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studie HOPE-B – nicht randomisierte vergleichende Studien 85
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 96
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 97
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Tod durch jegliche Ursache 98
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für Tod durch jegliche Ursache – nicht randomisierte vergleichende Studien 99
Tabelle 4-34: Anzahl Todesfälle – Studie HOPE-B 99
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Blutungsereignissen 101
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für Blutungsereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien 102
Tabelle 4-37: Annualisierte Blutungsrate – Studie HOPE-B..... 104
Tabelle 4-38: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr mild; mild; moderat; schwer; sehr schwer) – Studie HOPE-B 105
Tabelle 4-39: Annualisierte Blutungsrate: Behandlung der Blutungsepisode mit/ohne FIX-Präparaten – Studie HOPE-B 108
Tabelle 4-40: Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung..... 109
Tabelle 4-41: Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 110
Tabelle 4-42: Spontane Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung..... 110
Tabelle 4-43: Annualisierte Blutungsrate: Spontane Blutungen – Studie HOPE-B 111
Tabelle 4-44: Traumatische Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung 112
Tabelle 4-45: Annualisierte Blutungsrate: Traumatische Blutungen – Studie HOPE-B 112

Tabelle 4-46: Gelenkblutungsepisoden– Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung 114
Tabelle 4-47: Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen – Studie HOPE-B 114
Tabelle 4-48: Neu auftretende Zielgelenke – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung 115
Tabelle 4-49: Auflösung von bestehenden Zielgelenken – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung 116
Tabelle 4-50: Operationalisierung von FIX-Aktivität 119
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für FIX-Aktivität – nicht randomisierte vergleichende Studien 120
Tabelle 4-52: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B 121
Tabelle 4-53: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez (Patienten mit Anti-AAV5 neutralisierenden Antikörpern) – Studie HOPE-B ... 121
Tabelle 4-54: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez (Patienten ohne Anti-AAV5 neutralisierende Antikörper) – Studie HOPE-B 122
Tabelle 4-55: FIX-Proteinspiegel nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung 123
Tabelle 4-56: Operationalisierung von FIX-Ersatztherapie 124
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für FIX-Ersatztherapie – nicht randomisierte vergleichende Studien 125
Tabelle 4-58: Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 126
Tabelle 4-59: Verwendung von FIX-Ersatztherapie (On-Demand oder Routineprophylaxe) – Studie HOPE B – Dichotome Analyse 126
Tabelle 4-60: Annualisierter FIX-Verbrauch (IU/Jahr; ohne invasive Verfahren) – Studie HOPE-B 127
Tabelle 4-61: Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Infusionen/Jahr; ohne invasive Verfahren) – Studie HOPE-B 127
Tabelle 4-62: Operationalisierung von EQ-5D VAS 130
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für EQ-5D VAS – nicht randomisierte vergleichende Studien 130
Tabelle 4-64: Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores (15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 131
Tabelle 4-65: Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 132
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Hem-A-QoL 133
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für Hem-A-QoL – nicht randomisierte vergleichende Studien 134
Tabelle 4-68: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Gesamtscore; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 135

Tabelle 4-69: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Gesamtscore; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 136
Tabelle 4-70: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: körperliche Gesundheit; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 136
Tabelle 4-71: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: körperliche Gesundheit; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 137
Tabelle 4-72: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Gefühle; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 137
Tabelle 4-73: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Gefühle; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 138
Tabelle 4-74: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Einstellung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 138
Tabelle 4-75: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Einstellung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 139
Tabelle 4-76: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Sport und Freizeit; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 139
Tabelle 4-77: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Sport und Freizeit; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 140
Tabelle 4-78: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Arbeit/Schule; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 140
Tabelle 4-79: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Arbeit/Schule; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 141
Tabelle 4-80: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Zurechtkommen mit Hämophilie; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse .. 141
Tabelle 4-81: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Zurechtkommen mit Hämophilie; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse .. 142
Tabelle 4-82: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Behandlung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 142
Tabelle 4-83: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Behandlung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 143
Tabelle 4-84: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Zukunft; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 143
Tabelle 4-85: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Zukunft; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 144
Tabelle 4-86: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Familienplanung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 144
Tabelle 4-87: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Familienplanung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 145
Tabelle 4-88: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Beziehungen oder Partnerschaft; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 145

Tabelle 4-89: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Beziehungen oder Partnerschaft; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 146
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Sicherheit 147
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für Sicherheit– nicht randomisierte vergleichende Studien..... 151
Tabelle 4-92: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 157
Tabelle 4-93: Zeit bis zum ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B... 157
Tabelle 4-94: Patienten mit UE nach SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung 158
Tabelle 4-95: Auftreten des ersten Ereignisses nach SOC (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten) 160
Tabelle 4-96: Auftreten des ersten Ereignisses nach PT (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten) 168
Tabelle 4-97: UE nach SOC (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 175
Tabelle 4-98: UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 176
Tabelle 4-99: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE (nach Schweregrad) – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung 178
Tabelle 4-100: Zeit bis zum ersten UE (nach Schweregrad) – Studie HOPE-B 178
Tabelle 4-101: Patienten mit milden UE nach SOC und PT ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung 180
Tabelle 4-102: Auftreten des ersten Ereignisses nach SOC (mild) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)..... 181
Tabelle 4-103: Auftreten des ersten Ereignisses nach PT (mild) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten) 189
Tabelle 4-104: Patienten mit UE nach SOC (mild) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 194
Tabelle 4-105: Patienten mit UE nach PT (mild) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse..... 195
Tabelle 4-106: Patienten mit moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung 196
Tabelle 4-107: Auftreten des ersten Ereignisses nach SOC (moderat) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)..... 197
Tabelle 4-108: Auftreten des ersten Ereignisses nach PT (moderat) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)..... 199
Tabelle 4-109: Patienten mit UE nach SOC (moderat) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 200
Tabelle 4-110: Patienten mit schweren UE nach SOC und PT ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung 201

Tabelle 4-111: Patienten mit UE nach SOC (schwer) ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 201
Tabelle 4-112: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung 202
Tabelle 4-113: Zeit bis zum ersten SUE – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten) 202
Tabelle 4-114: Patienten mit SUE nach SOC und PT ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung 203
Tabelle 4-115: Auftreten des ersten SUE nach SOC ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten) 204
Tabelle 4-116: Patienten mit SUE nach SOC ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 205
Tabelle 4-117: Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 205
Tabelle 4-118: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – Studie HOPE-B 206
Tabelle 4-119: Patienten mit ≥ 1 AESI (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 206
Tabelle 4-120: Gesamtrate der Patienten mit AESI (für jedes AESI) – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung (Datenschnitt: 24 Monate) 207
Tabelle 4-121: Anzahl der Patienten mit AESI nach Schweregrad (mild, moderat, schwer, schwerwiegend) – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung 207
Tabelle 4-122: Gesamtrate der Patienten mit FIX-Inhibitor – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 208
Tabelle 4-123: Gesamtrate der Patienten mit Anti-FIX-Antikörpern – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung 209
Tabelle 4-124: AAV5 NAb Titer Status – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 209
Tabelle 4-125: Gesamtrate der Patienten mit einer AAV5-Kapsid-spezifischen T-Zell-Antwort– Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung 209
Tabelle 4-126: Matrix der Subgruppenanalysen – Studie HOPE-B 211
Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate – Subgruppe: Region (USA; Europa) – Studie HOPE-B 220
Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere mild – Subgruppe: Region (USA; Europa) – Studie HOPE-B 220
Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere moderat – Subgruppe: Region (USA; Europa) – Studie HOPE-B 221
Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsepisoden mit FIX-Therapie – Subgruppe: Region (USA; Europa) – Studie HOPE-B 221
Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate: traumatische Blutungen – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angegeben) – Studie HOPE-B 222

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Einstellung; 15 % MCID) – Subgruppe: Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 222

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Einstellung; 15 % MCID) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (Negativ; Positiv) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 223

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Sport und Freizeit; 15 % MCID) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angegeben) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 224

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse – Patienten mit UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angegeben) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 224

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse: Erstes Ereignis SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Zielgelenkstatus zum Screening (Nicht-Vorhanden; Vorhanden) – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten) 225

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse: Erstes Ereignis PT: Arthralgie (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (negativ; positiv) – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten) 226

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse – Gesamtrate der Patienten mit dem AAV5 NAb Titer Status (Positiv) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (Negativ; Positiv) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 226

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse – Patienten mit UE nach PT (mild) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angegeben) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 227

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse: Das erste auftretende UE (mild) – Subgruppe: Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden) – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten) 228

Tabelle 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 230

Tabelle 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 230

Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 239

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HOPE-B (CT-AMT-061-02) 255

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie HOPE-B (CSL222_3001; CT-AMT-061-02)..... 270

Tabelle 4-146: Anzahl Todesfälle – Studie HOPE-B 287

Tabelle 4-147: Annualisierte Blutungsrate – Studie HOPE-B..... 288

Tabelle 4-148: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr mild; mild; moderat; schwer; sehr schwer) – Studie HOPE-B 289

Tabelle 4-149: Annualisierte Blutungsrate: Behandlung der Blutungsepisoden mit/ohne FIX-Therapie – Studie HOPE-B ... 292
Tabelle 4-150: Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung ... 293
Tabelle 4-151: Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse ... 294
Tabelle 4-152: Spontane Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung ... 294
Tabelle 4-153: Annualisierte Blutungsrate: Spontane Blutungen – Studie HOPE-B ... 295
Tabelle 4-154: Traumatische Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung ... 296
Tabelle 4-155: Annualisierte Blutungsrate: Traumatische Blutungen – Studie HOPE-B ... 296
Tabelle 4-156: Gelenkblutungsepisoden– Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung ... 297
Tabelle 4-157: Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen – Studie HOPE-B ... 298
Tabelle 4-158: Neu auftretende Zielgelenke – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung ... 299
Tabelle 4-159: Auflösung von bestehenden Zielgelenken – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung ... 300
Tabelle 4-160: Annualisierte Blutungsrate – Studie HOPE-B ... 302
Tabelle 4-161: Annualisierte Blutungsrate unabhängig von FIX Verwendung während der Post-Treatment Phase – Studie HOPE-B ... 303
Tabelle 4-162 Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit exogenem FIX behandelte Blutungen – Studie HOPE-B ... 305
Tabelle 4-163 Patientenspezifische annualisierte Blutungsrate – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung ... 306
Tabelle 4-164 Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich neue und bestätigte Blutungen – Studie HOPE-B ... 309
Tabelle 4-165 Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit exogenem FIX behandelte neue und bestätigte Blutungen – Studie HOPE-B ... 311
Tabelle 4-166 Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit einer systemischen Kortikosteroid Exposition kontaminierte Zeiträume – Studie HOPE-B ... 313
Tabelle 4-167: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B ... 315
Tabelle 4-168: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez (Patienten mit Anti-AAV5 neutralisierenden Antikörpern) – Studie HOPE-B ... 316
Tabelle 4-169: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez (Patienten ohne Anti-AAV5 neutralisierende Antikörper) – Studie HOPE-B ... 317
Tabelle 4-170: FIX-Proteinspiegel nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung ... 318
Tabelle 4-171: Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität gemäß Zentrallabor nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B ... 319

Tabelle 4-172: Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor mit Imputation [LOCF] fehlender Werte) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B 320
Tabelle 4-173: Veränderung der unkontaminierten FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor [aPTT „Einstufen-Assay“ basiert]) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B 322
Tabelle 4-174: Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor unter Ausschluss von Patienten ohne unkontaminierte Werte) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B 325
Tabelle 4-175: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor unter Ausschluss von durch systemische Kortikosteroid-Exposition kontaminierten Werten) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B 326
Tabelle 4-176: Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor unter Anwendung der alternativen FIX-Kontaminationsregel [10 Tage Datum/Zeit-basierte Regel]) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B 328
Tabelle 4-177: Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse 330
Tabelle 4-178: Verwendung von FIX-Ersatztherapie (On-Demand oder Routineprophylaxe) – Studie HOPE B – Dichotome Analyse 330
Tabelle 4-179: Annualisierter FIX-Verbrauch (IU/Jahr; ohne invasive Verfahren) – Studie HOPE-B 331
Tabelle 4-180: Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Infusionen/Jahr; ohne invasive Verfahren) – Studie HOPE-B 331
Tabelle 4-181: Veränderung der EQ-5D VAS – Studie HOPE-B 333
Tabelle 4-182: Veränderung der Hem-A-QoL (Gesamtrate) – Studie HOPE-B 334
Tabelle 4-183: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: körperliche Gesundheit) – Studie HOPE-B 335
Tabelle 4-184: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Gefühle) – Studie HOPE-B 336
Tabelle 4-185: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Einstellung) – Studie HOPE-B 337
Tabelle 4-186: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Sport und Freizeit) – Studie HOPE-B 338
Tabelle 4-187: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Arbeit/Schule) – Studie HOPE-B 339
Tabelle 4-188: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Zurechtkommen mit Hämophilie) – Studie HOPE-B 340
Tabelle 4-189: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Behandlung) – Studie HOPE-B 341
Tabelle 4-190: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Zukunft) – Studie HOPE-B 342

Tabelle 4-191: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Familienplanung) – Studie HOPE-B 343
Tabelle 4-192: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Beziehungen oder Partnerschaft) – Studie HOPE-B 344
Tabelle 4-193: Veränderung der BPI(-sf) (Schmerzintensität) – Studie HOPE-B 345
Tabelle 4-194: Veränderung der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Gesamtscore) – Studie HOPE-B 346
Tabelle 4-195: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: allgemeine Tätigkeiten) – Studie HOPE-B 347
Tabelle 4-196: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Stimmung) – Studie HOPE-B 348
Tabelle 4-197: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Fähigkeit zu Laufen) – Studie HOPE-B 349
Tabelle 4-198: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: normale Arbeit) – Studie HOPE-B 350
Tabelle 4-199: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Beziehungen mit anderen Personen) – Studie HOPE-B 351
Tabelle 4-200: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Schlaf) – Studie HOPE-B 352
Tabelle 4-201: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Lebensfreude) – Studie HOPE-B 353

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Überblick über die wichtigsten bewertungsrelevanten Parameter 22
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – nicht randomisierte vergleichende Studien 79
Abbildung 4-3: Grafische Darstellung des Designs der Studie HOPE-B 90
Abbildung 4-4: Zeit bis zur Auflösung von bestehenden Zielgelenken (Post-Treatment Phase; Monat 0 – 24) – Studie HOPE-B 117
Abbildung 4-5: Zeit bis zum ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 158
Abbildung 4-6: Erstes Ereignis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 162
Abbildung 4-7: Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 163
Abbildung 4-8: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 163
Abbildung 4-9: Erstes Ereignis SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 164
Abbildung 4-10: Erstes Ereignis SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 164
Abbildung 4-11: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 165
Abbildung 4-12: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Nervensystems (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 165
Abbildung 4-13: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 166
Abbildung 4-14: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 166
Abbildung 4-15: Erstes Ereignis SOC: Gefäßerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 167
Abbildung 4-16: Erstes Ereignis SOC: Psychiatrische Erkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 167
Abbildung 4-17: Erstes Ereignis PT: Nasopharyngitis (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 170
Abbildung 4-18: Erstes Ereignis PT: Arthralgie (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 170
Abbildung 4-19: Erstes Ereignis PT: Rückenschmerzen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 171
Abbildung 4-20: Erstes Ereignis PT: Schmerz in einer Extremität (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B 171

Abbildung 4-21: Erstes Ereignis PT: Zahnschmerzen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B ... 172
Abbildung 4-22: Erstes Ereignis PT: Übelkeit (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B ... 172
Abbildung 4-23: Erstes Ereignis PT: Diarrhoe (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B ... 173
Abbildung 4-24: Erstes Ereignis PT: Grippeähnliche Erkrankung (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B ... 173
Abbildung 4-25: Erstes Ereignis PT: Schmerzen im Oropharynx (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B ... 174
Abbildung 4-26: Erstes Ereignis PT: Hypertonie (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B ... 174
Abbildung 4-27: Zeit bis zum ersten UE (mild) – Studie HOPE-B ... 179
Abbildung 4-28: Zeit bis zum ersten UE (moderat) – Studie HOPE-B ... 179
Abbildung 4-29: Zeit bis zum ersten UE (schwer) – Studie HOPE-B ... 180
Abbildung 4-30: Erstes Ereignis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mild) – Studie HOPE-B ... 184
Abbildung 31: Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (mild) – Studie HOPE-B ... 184
Abbildung 4-32: Erstes Ereignis SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mild) – Studie HOPE-B ... 185
Abbildung 4-33: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mild) – Studie HOPE-B ... 185
Abbildung 4-34: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (mild) – Studie HOPE-B ... 186
Abbildung 4-35: Erstes Ereignis SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mild) – Studie HOPE-B ... 186
Abbildung 4-36: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mild) – Studie HOPE-B ... 187
Abbildung 4-37: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mild) – Studie HOPE-B ... 187
Abbildung 4-38: Erstes Ereignis SOC: Psychiatrische Erkrankungen (mild) – Studie HOPE-B ... 188
Abbildung 4-39: Erstes Ereignis SOC: Gefäßerkrankungen (mild) – Studie HOPE-B ... 188
Abbildung 4-40: Erstes Ereignis PT: Nasopharyngitis (mild) – Studie HOPE-B ... 190
Abbildung 4-41: Erstes Ereignis PT: Arthralgie (mild) – Studie HOPE-B ... 191
Abbildung 4-42: Erstes Ereignis PT: Schmerz in einer Extremität (mild) – Studie HOPE-B ... 191
Abbildung 4-43: Erstes Ereignis PT: Grippeähnliche Erkrankung (mild) – Studie HOPE-B ... 192

Abbildung 4-44: Erstes Ereignis PT: Übelkeit (mild) – Studie HOPE-B 192
Abbildung 4-45: Erstes Ereignis PT: Diarrhoe (mild) – Studie HOPE-B..... 193
Abbildung 4-46: Erstes Ereignis PT: Schmerzen im Oropharynx (mild) – Studie HOPE-B 193
Abbildung 4-47: Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (moderat) – Studie HOPE-B 198
Abbildung 4-48: Erstes Ereignis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (moderat) – Studie HOPE-B 198
Abbildung 4-49: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (moderat) – Studie HOPE-B 199
Abbildung 4-50: Erstes Ereignis PT: Arthralgie (moderat) – Studie HOPE-B..... 200
Abbildung 4-51: Zeit bis zum ersten SUE – Studie HOPE-B..... 203
Abbildung 4-52: Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE) – Studie HOPE-B..... 204
Abbildung 4-53: Flow-Chart der Studie HOPE-B 268
Abbildung 4-54: Zeit bis zur Auflösung von bestehenden Zielgelenken (Post-Treatment Phase; Monat 0 – 18) – Studie HOPE-B 301

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5
ABR	Annualisierte Blutungsrate
ADP	Alpha-Fetoprotein
ADR	Adverse Drug Reaction (unerwünschte Arzneimittelreaktion)
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AIR	Annualisierte Infusionsrate
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AR1	Autoregressive Struktur 1. Ordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product (Arzneimittel für neuartige Therapien)
BMI	Body Mass Index
BPI(-sf)	Brief Pain Inventory (– Short Form)
CAP	Controlled Attenuation Parameter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronisches Fallberichtsformular)
e-Diary	Electronic Diary (elektronisches Tagebuch)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D(-5L)	EuroQol-5 Dimensions (5 Level)
EtranaDez	Etranacogen dezaparvovec
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FIX	Gerinnungsfaktor IX

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gc	Gene Copies (Genomkopien)
GEE	Generalized Estimating Equations (verallgemeinerte geschätzte Gleichungen)
HAL	Hämophilie Aktivitäten Liste
Hem-A-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HR	Hazard Ratio
I	Inzidenzrate
ICH	Intracranial Hemorrhage (intrakranielle Blutung)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Identifikation
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMP	Investigational Medicinal Product (Prüfpräparat)
Inf	Infinity (unendlich)
iPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit (internationale Einheit)
J.A.D.E.	Joint Tissue Activity and Damage Exam
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LOD	Limit of Detection (Detektionslimit)
LS MW	Mittelwert der kleinsten Quadrate
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinical Important Difference
MCP	Monozyten-chemotaktisches Protein
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minimum
mITT	Modifizierte Intention-to-Treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSKUS	Musculoskeletal ultrasound (Skelettmuskel-Ultraschall)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NAb	Neutralizing Antibodies (neutralisierende Antikörper)
NB	Nicht berechenbar
NBU	Nijmegen-Bethesda Units
OR	Odds Ratio
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PHA	Phyto-Hemagglutinin
PP	Per Protocol
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis)
PROBE	Patient Reported Outcomes, Burdens, and Experiences
PT	Preferred Term
Pt-J.	Patienten-Jahre
Q	Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)
RM	Repeated Measures (wiederholte Messungen)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SFU	Spot-Forming-Unit
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
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.

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Überblick über die wichtigsten bewertungsrelevanten Parameter

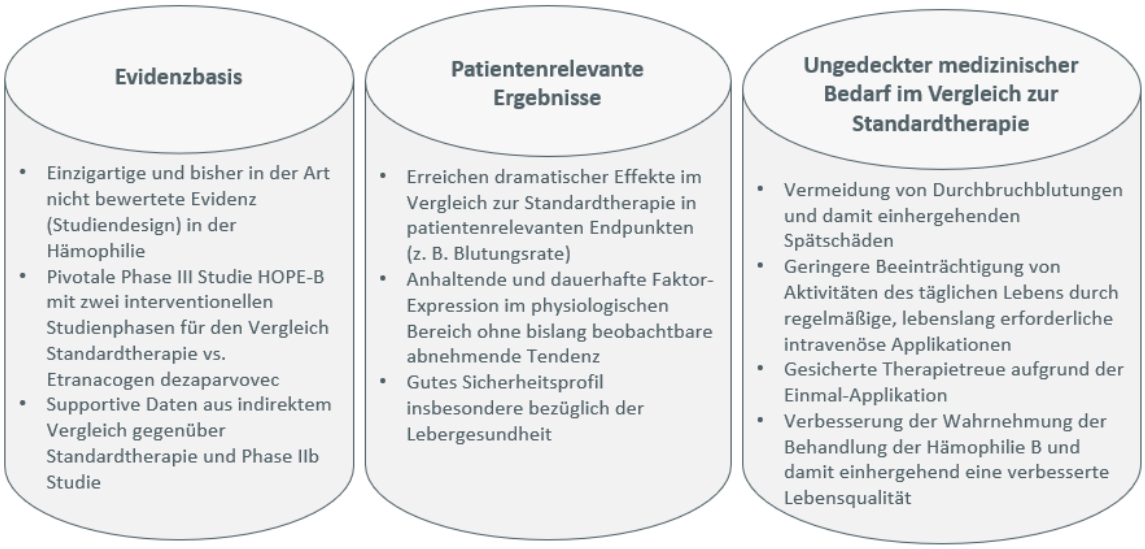

Abbildung 4-1: Überblick über die wichtigsten bewertungsrelevanten Parameter

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Etranacogen dezaparvovec (Handelsname: Hemgenix®; nachfolgend als EtranaDez bezeichnet) für die Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Datenquellen

EtranaDez ist die erste zugelassene Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie B und erhielt am 21.03.2018 den Orphan Drug Status von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), welcher am 20.02.2023 im Rahmen der Zulassungserteilung bestätigt wurde [1; 2]. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von EtranaDez gilt dadurch bereits durch mit der Zulassung als belegt [3]. Infolgedessen müssen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V keine Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erbracht werden. Allein das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientenpopulation, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, zu belegen (gemäß Verfahrensordnung [VerfO] des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA] 5. Kap. § 12) [3].

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von EtranaDez liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor.

Als primäre Evidenz dient die zulassungsbegründende Phase III Studie HOPE-B mit einem in dieser Form einzigartigen Vorher-Nachher-Vergleich. Die Studie HOPE-B ist eine offene, multizentrische, multinationale Einzeldosisstudie mit einer Screening Phase, einer protokollgemäß überwachten Lead-In Phase, der Behandlungs- und Post-Treatment Phase sowie einer Langzeit-Follow-Up Phase. Die Wirksamkeit von EtranaDez wird im Rahmen eines Vergleichs zwischen der Lead-In Phase unter der jeweiligen Gerinnungsfaktor IX (FIX)-Prophylaxetherapie und der Behandlungs- bzw. Post-Treatment Phase nach Anwendung von EtranaDez und der Langzeit-Follow-Up Phase untersucht.

Sowohl bei der Lead-In Phase als auch der Behandlungs- und Post-Treatment-Phase handelt es sich um interventionelle[1] Studienphasen, deren Studienvisiten in den identen Studienzentren stattfinden. Auch die prospektive Endpunkterhebung erfolgt in den Studienphasen identisch in standardisierter Art und Weise, so dass das Studiendesign eine maximale Vergleichbarkeit der Studienarme ermöglicht. Zu berücksichtigen ist dabei insbesondere, dass die hier vorliegende Erkrankung ideal für diese Art Vergleich ist. Die Patienten mit Hämophilie B haben einen genetisch bedingten FIX-Mangel. Die Erkrankung ist chronisch und ändert sich nicht, es gibt per se keine Progression oder Verbesserung. Die Patienten müssen behandelt werden, entweder durch FIX-Prophylaxe oder durch eine Gentherapie. Der Zustand der Patienten nach Absetzen der FIX-Exposition ist der gleiche wie vor der Exposition. Die Studie HOPE-B entspricht somit so weit wie möglich einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie.

Im vorliegenden Dossier werden die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte für die modifizierte Intention-to-Treat (mITT) Population bestehend aus 52/54 Patienten dargestellt, welche die volle Dosis gemäß Fachinformation erhalten haben und erfolgreich ihre FIX-Routineprophylaxe beenden konnten. Die beiden aus den Analysen ausgeschlossenen Patienten sprachen auf die Behandlung nicht an und erhielten weiterhin eine prophylaktische FIX-Ersatztherapie (ein Patient erhielt nur eine EtranaDez-Teildosis von < 10 % der zugelassenen Dosis; der andere Patient hatte mit 1 : 3212 einen massiv erhöhten Titer neutralisierender Anti-AAV5 (Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5)-Antikörper. Er lag damit um ein Vielfaches über dem Maximum der übrigen Anti-AAV5-positiven Teilnehmer, die allesamt ansprachen und einen Titer von bis zu 1 : 678 aufwiesen [4]). Die Analysen der

[1] Gemäß IQWiG Glossar handelt es sich bei einer Interventionsstudie um eine „Studie, in der Teilnehmer geplant verschiedenen Interventionen zugeordnet werden (Experiment). Zur Unterscheidung von Beobachtungsstudien, in denen nicht vorab bestimmt wird, wie Interventionen zugeteilt werden, sondern eine Beobachtung der Teilnehmer ohne externe Beeinflussung erfolgt.“ In der Lead-In Phase ist die Standardtherapie als Intervention in der Art zu betrachten, dass hier das Studienpersonal entsprechend Einfluss im Sinne einer Therapieoptimierung ausgeübt hat. So wurden beispielsweise Patienten nach dem Screening bei Studieneinschluss auf andere Faktor-IX-Präparate umgestellt.

Sicherheit berücksichtigen auch die beiden Patienten, die in den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte nicht berücksichtigt wurden (= Sicherheitspopulation).

Weiterhin liegt als supportive Evidenz zum einen die offene einarmige Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren vor, in der insgesamt 3 Patienten EtranaDez in der zulassungskonformen Dosierung von 2×10^{13} Genomkopien (gene copies, gc)/kg erhalten haben. Außerdem wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt, in dessen Rahmen die 24-Monats-Daten der Studie HOPE-B mit den Daten aus der Zulassungsstudie PROLONG-9FP zum FIX-Präparat IDELVION® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) verglichen wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien orientieren sich an der Zulassung von EtranaDez und sind in Tabelle 4-1 aufgeführt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der VerfO des G-BA beschrieben [3; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet (siehe Anhang 4-F).

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5 (6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die Studie HOPE-B der Evidenzstufe IIb. Bei der Studie HOPE-B wird EtranaDez mit der Routineprophylaxe mit einem FIX-Präparat verglichen. Die einzelnen Studienphasen laufen konsekutiv ab, d. h. die Behandlungsgruppen verlaufen nicht parallel. Da jedoch die Behandlungsgruppen in Bezug auf die Patienten identisch sind, wird hierdurch nicht von einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse ausgegangen. Hinzukommt dass die Studienvisiten der einzelnen Behandlungsphasen in den identen Studienzentren stattfinden und auch die prospektive Endpunkterhebung in den Studienphasen identisch erfolgt. Die Studie HOPE-B entspricht somit so weit wie möglich einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Studie HOPE-B

In der Studie HOPE-B verstarb einer von 54 Patienten (1,9 %) im Alter von 77 Jahren, 464 Tage (ca. 15 Monate) nach der Anwendung von EtranaDez im weiteren Studienverlauf. Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit der Behandlung, sondern war Folge eines kardiogenen Schocks nach einer bakteriellen Harnwegsinfektion, bei kardialen Vorerkrankungen. Insgesamt zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der

FIX-Routineprophylaxe und der Anwendung von EtranaDez hinsichtlich des Risikos zu versterben.

Supportive Evidenz

Im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen sich die Ergebnisse der HOPE-B, da im Rahmen der Zulassungsstudie von IDELVION® kein Patient verstorben ist. Auch die Daten der Phase IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez unterstreichen die Ergebnisse der Studie HOPE-B, da hier im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren ebenfalls keine Todesfälle aufgetreten sind.

Morbidität

Blutungsereignisse – Studie HOPE-B

Für den Zeitraum nach Anwendung von EtranaDez von Monat 0 – 24 zeigte sich eine dramatische und statistisch signifikante Veränderung der adjustierten annualisierten Blutungsrate (ABR) (4,00 unter der FIX-Routineprophylaxe vs. 1,04 unter EtranaDez) zugunsten von EtranaDez (Rate Ratio: 0,26; 95 % Konfidenzintervall [KI]: [0,18; 0,37]; p < 0,001). Die ABR wird unter EtranaDez um insgesamt 75 % reduziert. Betrachtet man die Auswertungen der ABR für spezifische Arten von Blutungen (spontane Blutungen, traumatische Blutungen sowie Gelenkblutungen) oder bezüglich der Blutungsschwere zeigt sich, dass gleichsam alle Arten und Schweregrade von Blutungen in vergleichbarem Maße nach der Anwendung von EtranaDez im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe deutlich und statistisch signifikant abnehmen. Gleiches gilt für die Behandlung von Blutungsepisoden mit FIX-Präparaten: Hier benötigten die Patienten nach der Anwendung von EtranaDez statistisch signifikant seltener eine entsprechende Behandlung ihrer Blutungsepisoden (Rate Ratio: 0,16; 95 %-KI: [0,10; 0,27]; p < 0,0001).

Insgesamt wiesen unter EtranaDez zu Monat 24 (Beobachtungszeitraum ab Monat 0) 23 Patienten (44 %) absolute Blutungsfreiheit („Zero Bleeder“) auf. Unter FIX-Routineprophylaxe erreichten dies nur 13 Patienten (25 %). Betrachtet man den identen Datenschnitt mit Start der Beobachtung ab Monat 7 (Auswertung gemäß klinischem Studienbericht [Clinical Study Report, CSR]) zeigt sich hier ein noch höherer Anteil an „Zero Bleedern“ unter EtranaDez von 27 Patienten (52 %). Beide Vergleiche waren statistisch signifikant (relatives Risiko [RR]: 2,429; 95 %-KI: [1,007; 5,856]; p = 0,048 bzw. RR: 2,077; 95 %-KI: [1,194; 3,613]; p = 0,010).

Hinsichtlich der Auswertung von neu auftretenden Zielgelenken sowie der Auflösung von bestehenden Zielgelenken liegen in beiden Behandlungsgruppen nur äußerst wenige Ergebnisse vor, so dass hier eine statistische Analyse nicht möglich ist. Insgesamt kann aber festgehalten werden, dass unter EtranaDez keine neuen Zielgelenke aufgetreten sind und sich bestehende Zielgelenke nach der Behandlung mit EtranaDez aufgelöst haben.

Blutungsereignisse – Supportive Evidenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen die Ergebnisse der Studie HOPE-B. Es liegen Daten für die folgenden Endpunkte vor: ABR, ABR für spontane Blutungen, ABR für Gelenkblutungen sowie den Anteil an „Zero Bleedern". Die jeweilige ABR und der Anteil an „Zero Bleedern" bezieht sich auf neue bestätigte Blutungen, die eine FIX-Therapie benötigen, bzw. deren Vermeidung, da diese Definition der in der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® entspricht. Im Rahmen der Studie HOPE-B wurden diese Daten als Sensitivitätsanalyse erhoben.

Für die ABR zeigt sich in der gematchten Analyse ein statistisch signifikanter und dramatischer Effekt zugunsten von EtranaDez. Während die ABR in der Studie HOPE-B 0,38 betrug, lag sie in der Studie PROLONG-9FP bei 1,59. Daraus ergibt sich ein Rate Ratio von 0,24 (95 %-KI: [0,12; 0,45]) und ein statistisch signifikanter p-Wert von < 0,0001. Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch für die ABR für spontane Blutungen (0,08 vs. 0,79; Rate Ratio: 0,10; 95 %-KI: [0,04; 0,29]; p < 0,0001) sowie für die ABR für Gelenkblutungen (0,14 vs. 1,24; Rate Ratio: 0,11; 95 %-KI: [0,04; 0,29]; p < 0,0001).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient Blutungsfreiheit aufweist, beträgt für die gematchte Analyse 0,725 unter EtranaDez und 0,179 unter IDELVION®. Daraus ergibt sich ein Odds Ratio (OR) von 12,16 (95 %-KI: [3,86; 38,24]) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von < 0,0001. Auch hier bestätigt sich der dramatische Effekt von EtranaDez.

Die im Rahmen der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez beobachtete ABR lag bei 0,22 und bewegte sich somit noch unterhalb der ABR der Studie HOPE-B. Von den drei in die Studie eingeschlossenen Patienten wies nur einer im Beobachtungszeitraum Blutungsepisoden auf. Bei diesem Patienten traten insgesamt zwei Blutungsepisoden der unteren Beinmuskulatur auf: eine sehr milde und spontane Blutungsepisode sowie eine traumatische Blutungsepisode. Beide wurden mit On-Demand FIX-Therapie behandelt.

FIX-Aktivität – Studie HOPE-B

Im Vergleich zum Wert für die FIX-Aktivität zu Baseline (d. h. unmittelbar vor der Anwendung von EtranaDez), der mit einem Mittelwert von 1,19 % eindeutig zeigt, dass es sich bei der Studienpopulation um Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B handelt, steigt die FIX-Aktivität rasch, deutlich und statistisch signifikant an und blieb bislang 24 Monate nach EtranaDez-Gabe stabil. Der Mittelwert der kleinsten Quadrate (LS MW) beträgt zu Monat 24 für die Veränderung gegenüber Baseline 35,06 % (absolute Veränderung) (95 %-KI: [30,63; 39,48]), der statistisch signifikant ist (p < 0,0001). Die Ergebnisse zeigen deutlich die endogene Produktion von funktionellem FIX nach der Anwendung von EtranaDez. Die ebenfalls durchgeführten Analysen zum FIX-Proteinspiegel bestätigten die Analysen der FIX-Aktivität.

FIX-Aktivität – Supportive Evidenz

Für diesen Endpunkt liegen keine Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich gegenüber IDELVION® vor, da durch eine Behandlung mit FIX-Präparaten keine endogene Produktion von FIX erfolgt.

Aus der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez zeigten sich über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 36 Monaten vergleichbare Anstiege der FIX-Aktivität. Im Mittel betrug die FIX-Aktivität zu Monat 36 36,9 % (± 6,51 %) und lag somit deutlich oberhalb der Grenze der milden Hämophilie von 5 %.

FIX-Ersatztherapie – Studie HOPE-B

Während definitionsgemäß alle Patienten während der Lead-In Phase eine kontinuierliche Routineprophylaxe mit FIX-Präparaten erhielten, musste keiner der Patienten nach der Anwendung von EtranaDez über einen Zeitraum von 24 Monaten nach dem Absetzen der Routineprophylaxe diese wiederaufnehmen. Dieser deutliche Unterschied bedingt ein RR von 53 (95 %-KI: [7,465; 376,264]) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von < 0,001. Keiner der Patienten weist nach der Anwendung von EtranaDez eine phänotypische schwere oder mittelschwere Hämophilie B mehr auf, welche den Einsatz einer Routineprophylaxe notwendig machen würde. Benötigen Patienten nach der Anwendung von EtranaDez ein FIX-Präparat, so dient dessen Anwendung ausschließlich der Behandlung von Blutungsepisoden oder der Kurzzeitprophylaxe z. B. vor chirurgischen Eingriffen. Dies geht auch aus dem deutlichen Unterschied im annualisierten FIX-Verbrauch zu Monat 24 hervor (Mittelwertunterschied: -255616,4 internationale Einheiten [International Units, IU]/Jahr; p < 0,0001).

FIX-Ersatztherapie – Supportive Evidenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen die Ergebnisse der Studie HOPE-B. Es wurde der annualisierte Verbrauch an FIX-Präparaten mit Ausnahme des Einsatzes im Rahmen chirurgischer Eingriffe verglichen. Während nach Behandlung mit EtranaDez im Mittel insgesamt nur 44,35 IU/kg benötigt wurden, benötigten Patienten in der Studie PROLONG-9FP im Mittel 2472,58 IU/kg. Der Mittelwertunterschied betrug -2428,24 IU/kg (95 %-KI: [-2602,33; -2254,15) und war statistisch signifikant (p < 0,0001). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Patienten nach Behandlung mit EtranaDez und der Wiederherstellung der endogenen FIX-Produktion die Langzeitprophylaxe absetzen konnten.

In der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez zeigte sich ebenfalls eine deutliche Abnahme des Verbrauchs an exogenem FIX: Nach Absetzen der Langzeitprophylaxe benötigte nur ein Patient, der zwei Blutungsepisoden aufwies und sich insgesamt zwei elektiven chirurgischen Eingriffen unterzogen hatte, On-Demand ein FIX-Präparat. Bis zum letzten Datenschnitt zu Monat 36 musste bisher kein Patient die Langzeitprophylaxe mit FIX-Präparaten wiederaufnehmen. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Studie diejenigen der Studie HOPE-B.

EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) – Studie HOPE-B

Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Monat 24. Dies ist ggf. darauf zurückzuführen, dass die EQ-5D VAS als generisches Messinstrument keine hinreichende Sensitivität aufweist, um relevante Veränderungen im Rahmen der Minimal Clinical Important Difference (MCID) von 15 % gemäß dem Methodenpapier des IQWiG bei der hier vorliegenden Patientenpopulation messen zu können.

EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) – Supportive Evidenz

Da dieser Endpunkt im Rahmen der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® nicht erhoben wurde, liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Für die Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez liegt keine Responderanalyse vor. Die erhobenen Daten zeigen jedoch für alle drei Patienten einen guten Gesundheitszustand mit Werten von > 90 für die EQ-5D VAS auf. Einer der drei Patienten wies zwischenzeitlich aufgrund gesundheitlicher Probleme (Hüftgelenkserkrankung mit sich anschließenden Operationen) schlechtere Werte auf, die sich jedoch vollständig wieder auf das Ausgangsniveau erholten.

Lebensqualität

Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) – Studie HOPE-B

Für den Hem-A-QoL sind die Veränderungen des Gesamtscores zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline gering ausgefallen. Es sticht jedoch die Responderanalyse für die Verbesserung der Subskala „Behandlung“ positiv hervor: Hier trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EtranaDez auf. Es zeigten 22 Patienten (47,8 %) eine Response unter EtranaDez, während dies nur bei 11 Patienten (21,2 %) unter der FIX-Routineprophylaxe der Fall war. Das RR von 2,00 (95 %-KI: [1,04; 3,85]) weist einen p-Wert von 0,0343 auf. Dieser statistisch signifikante Unterschied spiegelt die Verbesserung der Wahrnehmung der Behandlung der Hämophilie B mit EtranaDez im Vergleich zur kontinuierlich anzuwendenden Routineprophylaxe wider.

Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) – Supportive Evidenz

Da dieser Endpunkt im Rahmen der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® nicht erhoben wurde, liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Für die Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez liegt keine Responderanalyse vor. Die Veränderungen, die sich im Studienverlauf zeigten, lagen jedoch in ähnlichen Größenordnungen wie in der Studie HOPE-B.

Sicherheit

Studie HOPE-B

Insgesamt verfügt EtranaDez über ein gutes Sicherheitsprofil. Die im Rahmen der Studie HOPE-B beobachteten unerwünschten Ereignisse waren zumeist vorübergehend und von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Ergebnisse stimmen mit dem in der Fachinformation berichteten Sicherheitsprofil überein [4]. Insgesamt ist für den Vergleich zwischen EtranaDez und der FIX-Routineprophylaxe davon auszugehen, dass aufgrund der Neuartigkeit der Behandlung von Hämophilie B-Patienten mittels Gentherapie – anders als bei der bereits vertrauten FIX-Routineprophylaxe – eine höhere Aufmerksamkeit auf körperliche Merkmale im Alltag gelegt wird. Somit würde ein besonderer Fokus auf Körpersignale nach EtranaDez-Gabe das Sicherheitsprofil zu Ungunsten von EtranaDez verschieben.

Supportive Evidenz

Auf einen indirekten Vergleich gegenüber IDELVION® wurde für die Sicherheits-Endpunkte verzichtet, da hieraus keine weiteren bewertungsrelevanten Informationen im Vergleich zur Studie HOPE-B zu erwarten sind.

Das in der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez beobachtete Sicherheitsprofil weist keine relevanten Unterschiede im Vergleich zu dem größeren Patientenkollektiv der Studie HOPE-B auf. Beide Studien wurden für die Beurteilung des Sicherheitsprofils im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA sowie für den entsprechenden Abschnitt 4.9 der Fachinformation herangezogen [4].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei Hämophilie B handelt es sich um eine sehr seltene und derzeit nicht heilbare Erkrankung, die mehrheitlich die männliche Bevölkerung betrifft. Für Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B standen vor der Zulassung von EtranaDez rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate zur Verfügung, die bei Bedarf und prophylaktisch angewendet werden können. Obwohl die Prophylaxetherapie für sie derzeit anerkanntermaßen den etablierten Goldstandard in der Versorgung darstellt, sind Durchbruchblutungen und die damit einhergehende Morbidität, insbesondere die Arthropathien, noch immer nicht vollständig beseitigt. Der Zeitaufwand bzw. die Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens durch die regelmäßigen, lebenslang erforderlichen intravenösen Applikationen reduziert oft die Therapietreue (und damit die Wirksamkeit der Therapie) als auch die Lebensqualität der Betroffenen erheblich. Mit EtranaDez steht den Betroffenen nun erstmalig eine Gentherapie zur Verfügung, die mit einer einzigen Gabe eine stabile Erhöhung der mittleren FIX-Aktivität ermöglicht, hämostatischen Schutz bietet und gleichzeitig eine FIX-Dauerprophylaxe langfristig überflüssig macht. In der HOPE-B Studie können durchweg hohe Talspiegel im Bereich „milde bzw. Subhämophilie“ ohne abnehmende Tendenz beobachtet werden. Daher ist bei EtranaDez von einer stabilen und langanhaltenden Wirkdauer – verbunden mit einer Freiheit von Prophylaxetherapie – auszugehen. Es ist für EtranaDez von einer langanhaltenden und stabilen Durabilität auszugehen. Neben den Studiendaten für EtranaDez aus der Studie HOPE-B bzw. aus der Phase IIb Studie, die über 2 Jahre bzw. 3 Jahre eine stabile FIX-Aktivität zeigen, stehen Ergebnisse einer Phase I/II-Studie mit AMT-060, welcher sich nur in einer einzigen Aminosäure von EtranaDez unterscheidet, zur Verfügung. In dieser abgeschlossenen, 5-jährigen Studie wurde eine stabile, klinisch wirksame FIX-Aktivität über die gesamte Studiendauer nachgewiesen. Auch andere Hämophilie-B-Gentherapieprogramme haben über mehrere Jahre hinweg anhaltende FIX-Aktivitätsspiegel von bis zu 12 Jahren gezeigt. Die Durabilitätsnachweise aus der Gesamtheit der vorliegenden klinischen Studien werden durch statistische Modellierungen ergänzt, die einen Ausblick auf die Durabilität über den bisher bereits bekannten Zeitraum hinaus, nach EtranaDez-Gabe, geben. Hier wurden unter konservativen Annahmen Durabilitätserwartungen im Base-Case-Szenario von 23 bis 25,5 Jahren prognostiziert (siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers) [6; 7]. Durch den Markteintritt von EtranaDez in Deutschland steht den Patienten eine Therapieoption zur Verfügung, die eine zuverlässige Wirksamkeit mit gleichzeitig hoher Lebensqualität verbindet.

Unter Einbeziehung der zulassungsbegründenden Studie HOPE-B sowie der supportiven Evidenz aus der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 sowie dem indirekten Vergleich gegenüber dem FIX-Präparat IDELVION® lassen sich folgende Aussagen zum Zusatznutzen von EtranaDez treffen:

Basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten wird für die Kategorie Mortalität **kein Zusatznutzen** abgeleitet. Es zeigt sich kein Signal, dass auf ein verändertes Mortalitätsrisiko gegenüber der FIX-Routineprophylaxe hindeutet. Für die Kategorie Morbidität liegen

insgesamt vier statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von EtranaDez vor, deren Ausmaß in einer Größenordnung liegt, dass mit hoher Aussagesicherheit ein Zusatznutzen ableitbar ist: Die ABR wird unter EtranaDez im Vergleich zur vorherigen Routineprophylaxe nochmals deutlich und in einem als dramatisch zu bezeichnenden Rahmen gesenkt. Hierbei ist das Ausmaß des Zusatznutzens unabhängig von der Art der Blutungen. Insgesamt lässt sich hieraus ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez ableiten, da in bisher nicht erreichtem Ausmaß das Leitsymptom der Hämophilie B – die Blutungsepisoden – nachhaltig und für die Patienten deutlich spürbar verringert wird. Diese Ergebnisse werden durch den Anteil der Patienten mit absoluter Blutungsfreiheit („Zero Bleeder“) unterstrichen. Auch hier zeigt sich ein relevanter Vorteil für EtranaDez, aus dem sich ein **geringer Zusatznutzen** ableiten lässt. Ferner zeigt sich auch für die Notwendigkeit für den Einsatz einer FIX-Ersatztherapie (einschließlich zur Behandlung von Blutungen) ein **erheblicher Zusatznutzen** von EtranaDez. Als abschließender Endpunkt aus der Kategorie Morbidität trägt der Einsatz von FIX-Präparaten zur Routineprophylaxe ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens bei: Nach dem initialen Absetzen der FIX-Routineprophylaxe nach Anwendung von EtranaDez musste während des gesamten bisherigen Beobachtungszeitraums keiner der Patienten die FIX-Routineprophylaxe wiederaufnehmen. Hieraus ergibt sich ebenfalls ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez. Führende Ärzte in der Behandlung von Hämophilie-Patienten bezeichnen eine Gentherapie, die die Patienten von der Bürde der lebenslangen, exogenen Zufuhr von FIX befreit, als lebensverändernd für die Patienten [8]. Für die Kategorie Lebensqualität kann basierend auf den Ergebnissen der Subskala „Behandlung“ ein **geringer Zusatznutzen** für EtranaDez abgeleitet werden.

In der **Gesamtschau** der vorliegenden Ergebnisse und unter Berücksichtigung des bestehenden medizinischen Bedarfs ergibt sich aus Sicht von CSL Behring ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez.

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 des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von EtranaDez für die Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

EtranaDez ist die erste zugelassene Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie B und erhielt am 21.03.2018 den Orphan Drug Status von der EMA, welcher am 20.02.2023 im Rahmen der Zulassungserteilung bestätigt wurde [1; 2]. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von EtranaDez gilt dadurch bereits durch mit der Zulassung als belegt [3]. Infolgedessen müssen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V keine Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zVT erbracht werden. Allein das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientenpopulation, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, zu belegen (gemäß VerfO des G-BA 5. Kap. § 12) [3].

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von EtranaDez liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor.

Patientenpopulation

Die zugelassene Indikation von EtranaDez umfasst die Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Intervention

Die Patienten erhielten nach Abschluss der Lead-In Phase EtranaDez in einer Dosis von 2×10^{13} gc/kg.

Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan Drug Status von EtranaDez müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht erbracht werden. In der Studie HOPE-B wurden Gerinnungsfaktor-IX-Präparate in der Lead-In Phase als Vergleichstherapie verwendet. Im Rahmen des Vergleiches repräsentiert jeder Patient die eigene Kontrolle; der Vergleich findet zwischen der individuellen Dauerprophylaxe mit dem jeweiligen FIX-Präparat in der mindestens 6-monatigen Lead-in Phase und der Post-Treatment Phase nach EtranaDez-Gabe statt.

Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand folgender Endpunkte hinsichtlich Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit bewertet:

Mortalität

- Tod durch jegliche Ursache (erhoben im Rahmen der Sicherheit)

Morbidität

- ABR
- FIX-Aktivität
- FIX-Ersatztherapie
- EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL)

Sicherheit

- UE (unabhängig vom Schweregrad)
- UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieunterbrechung aufgrund von UE
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI)
- Antikörper und Immunantwort

Studientyp

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine nichtrandomisierte, offene, multizentrische vergleichende Phase III-Studie.

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.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevante(n) Studie(n) zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von EtranaDez werden in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	**Intervention**	EtranaDez nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von EtranaDez muss zulassungskonform erfolgen.
3	**Vergleichstherapie**	Keine Vorgabe		Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie [3].
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der nachfolgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [9] und IQWiG Methodenpapier [5]
5	**Studiendesign**	Prospektiv geplante vergleichende Studie	Prospektiv geplante nicht vergleichende Studie, Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, In-vitro-Studien	---

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Diese Studiendauer wird vom G-BA für chronische Erkrankungen als mindestens notwendig erachtet [10].
7	**Publikationstyp**	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [3]
8	**Studienstatus**	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	---

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach prospektiven vergleichenden Studien wurde am 10.02.2023 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von prospektiven vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Damit deckt die Recherche sowohl direkt vergleichende RCT (Abschnitt 4.3.1) als auch nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) ab. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde auf Suchblöcke bezüglich der Indikation, der Studiendauer, des Publikationszeitraums und der Sprache verzichtet. Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach prospektiven vergleichenden Studien zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische

Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche für prospektive vergleichende Studien zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal am 10.02.2023 sowie ergänzend am 13.02.2023 nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, im Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen separaten Suchstrategien zu der Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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 –ergebnissen[2]. 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

[2] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Webseite des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Etranacogen dezaparvovec am 13.02.2023 eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt. Dafür wurde über die Suchmaske nach den Begriffen „Etranacogen dezaparvovec“, „EtranaDez“ und „Hemgenix“ gesucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suche erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts auf der Basis der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

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.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Für die Bewertung auf Studienebene wurden folgende endpunktübergreifende Aspekte berücksichtigt und auf Grundlage des CSR sowie des Studienprotokolls extrahiert und bewertet:

- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Im Anschluss an die Bewertung erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials in die Kategorie „niedrig“ oder „hoch“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt hierbei vor, wenn sich bei der Behebung von ggf. verzerrenden Aspekten die Ergebnisse nicht in ihrer Grundaussage verändern würden, d. h. die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind.

Auf Endpunktebene wurden folgende Verzerrungsaspekte auf Grundlage des CSR extrahiert und bewertet:

- Verblindung des Endpunkterhebers,
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- Sonstige Aspekte

Auch im Falle der einzelnen Endpunkte erfolgte jeweils eine Bewertung des Verzerrungspotenzials und eine Einstufung in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] 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.

Als primäre Evidenz wurde die Studie HOPE-B als relevant für die Nutzenbewertung eingeschlossen.

HOPE-B

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie HOPE-B wurde in Abschnitt 4.3.2.2 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (Items 1 bis 21, Informationen aus dem TREND-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

Supportive Evidenz

Als supportive Evidenz liegt zum einen die offene einarmige Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren vor, in der insgesamt 3 Patienten EtranaDez in der zulassungskonformen Dosierung von 2×10^{13} gc/kg erhalten haben [11]. Außerdem wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt, in dessen Rahmen die 24-Monats-Daten der Studie HOPE-B mit den Daten aus der Zulassungsstudie PROLONG-9FP zum FIX-Präparat IDELVION® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) verglichen wurden [12].

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Studie HOPE-B werden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt:

Demographische Patientencharakteristika (Tabelle 4-29):

- Alter (Jahre),
- Geschlecht (rein männliche Studienpopulation),
- Ethnie (Hispanisch oder Latino; Nicht-Hispanisch oder Latino; Fehlend),
- Abstammung (Asiatisch; Schwarz oder Afroamerikanisch; Weiß; Verschiedene; Fehlend),
- Körpergröße (cm),
- Körpergewicht (kg),
- Body Mass Index (BMI) (kg/m^2),

Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (Tabelle 4-29):

- Dauer der Hämophilie B (Jahre),
- Krankheitsschwere bei der Diagnose (Schwer; Mittelschwer),
- Familienmitglieder mit FIX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte (Ja; Nein; Fehlend),
- Blutungen im Jahr vor dem Screening (Jegliche Blutungen [insgesamt]; Gelenkblutungen; Spontane Blutungen; Traumatische Blutungen; Unbekannt),
- Blutungsepisoden im Jahr vor dem Screening (differenziert nach Anzahl der Blutungen),
- Art der FIX-Ersatztherapie vor dem Screening (Prophylaktische Behandlung; On-Demand),
- Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Status (Positiv; Negativ),
- Hepatitis B Infektion (Früher oder bestehend; Zuvor aufgelöst; Bestehend; Positiv beim Screening),
- Hepatitis C Infektion (Früher oder bestehend; Zuvor aufgelöst; Bestehend; Positiv beim Screening),
- Hepatitis B oder C Infektion (Früher oder bestehend; Zuvor aufgelöst; Bestehend; Positiv beim Screening),
- Aktuellste FIX-Therapie vor dem Screening (Verlängerte Halbwertszeit; Standardhalbwertszeit),

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden für die Beschreibung des Zusatznutzens von EtranaDez herangezogen:

- Mortalität
    - Tod jeglicher Ursache (im Rahmen der Sicherheit erhoben)
- Morbidität
    - Blutungsereignisse
    - FIX-Aktivität
    - FIX-Ersatztherapie

- EQ-5D VAS

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Hem-A-QoL

- Sicherheit
  - UE (unabhängig vom Schweregrad)
  - UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
  - SUE
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - AESI
  - Antikörper und Immunantwort

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

Mortalität

Todesfälle sind gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant [9]. Hämophilie-Patienten weisen ein deutliche erhöhtes Risiko auf, intrakranielle/intrazerebrale Blutungen zu entwickeln, die unmittelbar mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen [13; 14]. Die durch die Behandlung erzielte Reduktion von Blutungen kann dadurch unmittelbar mit einer Verlängerung der Lebenszeit bzw. Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Zusammenhang gestellt werden.

Blutungsereignisse (annualisierte Blutungsrate)

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

Die unmittelbare klinische Relevanz des Endpunktes ergibt sich auch aus den Empfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien, die ausnahmslos die Verhinderung und Behandlung von durch das Fehlen eines Gerinnungsfaktors verursachten Blutungen an erster Stelle der therapeutischen Ziele der Hämophilie-Therapie nennen [15; 16].

Auftretende Blutungsereignisse sind langfristig mit der Gefahr für eine irreversible Schädigung von Gelenken (z. B. Ausbildung von behandlungsbedürftigen Hämarthrosen), Geweben und/oder Organen verbunden. Da dies immer auch mit akuten Symptomatiken und unter Umständen mit Komplikationen wie Schmerzen und Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke/Gewebe einhergeht, ist die direkte Patientenrelevanz einer möglichen Reduktion von Anzahl bzw. Schwere von Blutungsepisoden auch unmittelbar ersichtlich. Neben Gelenkeinblutungen stellen vor allem Blutungen im Schädel für den Patienten eine Gefahr da. Diese sogenannten intrakraniellen Blutungen (Intracranial Hemorrhage, ICH) treten bei Hämophilie-Patienten gehäuft auf [17]. Zu den typischen Symptomen der ICH zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit und erhöhter Blutdruck [18]. Zudem können ICH mit – oftmals bleibenden – motorischen Einschränkungen, neurokognitiven Störungen und einer verminderten Lebensqualität einhergehen [19] [20]. Neben den hier genannten klinischen Symptomen der ICH sind diese zudem mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate assoziiert [13]. In einer Studie, die zwischen 1977 und 1998 durchgeführt wurde, waren 38 % aller Todesfälle bei schwerer Ausprägung von Hämophilie auf ICH zurückzuführen [14].

Das Auftreten von Blutungen und/oder die dadurch verursachten gesundheitlichen (Langzeit-) Schäden werden direkt vom Patienten wahrgenommen und sind demnach patientenrelevante Parameter. Auch der G-BA führt die annualisierte Blutungsrate gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 10.05.2022 und einem vorangegangenen Verfahren zur Hämophilie B als patientenrelevanten Endpunkt an [10; 21]. Ferner schätzte auch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu EtranaDez die ABR, den Verbrauch an FIX-Ersatztherapie sowie die annualisierte Rate an FIX-Infusionen als diejenigen Endpunkte mit der höchsten klinischen Relevanz ein [22].

FIX-Aktivität

Hämophilie B liegt ein Mangel an Gerinnungsfaktor IX zugrunde. Ziel der Therapie mit EtranaDez ist die Wiederherstellung der endogenen FIX-Expression. Dementsprechend ist die Messung der FIX-Aktivität ein Maß für die Wirksamkeit von EtranaDez und somit für die erfolgreiche Therapie der Patienten. Basierend auf der FIX-Aktivität kann beurteilt werden, ob die Patienten phänotypisch als Hämophilie-Patienten einzustufen sind oder ob physiologisch, annähernd normale FIX-Spiegel erreicht werden. Da die FIX-Aktivität mit der Blutungsgefährdung des Patienten einhergeht, wird sie in der klinischen Praxis als Indikator für die Notwendigkeit einer Langzeitprophylaxe verwendet.

FIX-Ersatztherapie

Eine dauerhafte Substitution mit dem fehlenden oder reduzierten Blutgerinnungsfaktor zur prophylaktischen Vorbeugung von spontanen Blutungsereignissen wird von den Leitlinien insbesondere für Erwachsene mit schwerer Hämophilie empfohlen sowie auch für Erwachsene mit mittelschwerer Hämophilie, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten [15]. Die dauerhafte und regelmäßige Notwendigkeit dieser Infusionen sind belastend für die Betroffenen und haben einen negativen Einfluss auf deren Lebensqualität. Die regelmäßig zu verabreichenden Infusionen sind nicht nur zeitaufwendig und dadurch eine Herausforderung für den Patienten [23], sie bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Auch bei den modernen Präparaten mit einer verlängerten Halbwertszeit sind, je nach Schema und Präparat, meist zwischen 26 und 52 intravenöse Infusionen pro Jahr, lebenslang erforderlich (in Intervallen von 7 bis 14 Tagen und teilweise bis zu 21 Tagen) [24-26]. Diese häufigen Gefäßverletzungen führen mit der Zeit zu Vernarbungen und anderen Gefäßveränderungen, die die Infusionen über die Zeit zunehmend erschweren. Benötigen die Patienten keine FIX-Ersatztherapie aufgrund der Wiederaufnahme der endogenen FIX-Produktion durch die Behandlung mit EtranaDez stellt dies somit eine wesentliche Erleichterung für die Patienten dar.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands. Die Patienten schätzen ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer 100-Punkte-Skala ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Die VAS des EQ-5D wird als valide und zuverlässig zur Einschätzung des Gesundheitszustandes angesehen und kann für die Kategorie Morbidität in der Nutzenbewertung als generisches Messinstrument berücksichtigt werden [3; 10].

Hem-A-QoL

Eine Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität ist, insbesondere bei Erkrankungen, die diese spürbar beeinträchtigen, immer von hoher Relevanz für die Betroffenen. Entsprechend wird in den Leitlinien zur Therapie der Hämophilie neben einer Verringerung von Morbidität und Mortalität auch die Förderung der Lebensqualität auf der physischen und psychosozialen Ebene als zweites wichtiges Ziel einer umfassenden Behandlung formuliert [16].

Zur Erhebung der Lebensqualität wurde der Hem-A-QoL für Erwachsene herangezogen. Dieser Fragebogen ist international gut etabliert und validiert [27]. Auch der G-BA stuft den Hem-A-QoL gemäß einem vorangegangenen Verfahren zur Hämophilie B als patientenrelevanten Endpunkt ein [21].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patientenrelevant [9].

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden folgende Sicherheitsendpunkte der Studie HOPE-B analysiert:

- UE unabhängig vom Schweregrad:
  - Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE
  - Patienten mit UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) ≥ 10 %
- UE nach Schweregrad:
  - Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE mit mildem, moderatem oder schwerem Schweregrad
  - Patienten mit milden UE nach SOC und PT ≥ 10 %
  - Patienten mit moderatem UE nach SOC und PT ≥ 10 %
  - Patienten mit schwerem UE nach SOC und PT ≥ 5 %
- SUE:
  - Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE
  - Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT ≥ 5 %
- Therapieabbruch aufgrund von UE:
  - Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE
  - Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT
- Präspezifizierte AESI:
  - Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 AESI
  - Für jedes AESI: Gesamtrate der Patienten mit AESI
  - Für jedes AESI: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 AESI mit mildem, moderatem oder schwerem Schweregrad
- Antikörper/Immunantwort:
  - FIX-Inhibitoren (Nijmegen-Bethesda Units [NBU]/ml)
  - Anti-FIX-Antikörper
  - Anti-AAV5-Antikörper (Titer) (Detektionslimit [Limit of Detection, LOD) = 7)
  - AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell Antwort

Die AESI setzen sich aus UE und SUE zusammen, welche bei Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) und gentherapeutischen medizinischen Produkten von besonderem Interesse sind oder als Sicherheitsrisiko galten:

- UE, welche im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur des Prüfpräparats (Investigational Medicinal Product, IMP) standen
- Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit dem IMP standen
- Unerwartete Reaktionen (z. B. Hypersensitivität, immunologische Reaktionen, toxische Reaktionen, oder andere Reaktionen die als Folge einer Veränderung der Bauweise oder Funktion des Vektors resultieren [z. B. die Herstellung eines replikationsfähigen Virus])
- UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produktes standen (einschließlich einer fehlenden Wirksamkeit)
- UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen (z. B. einer Immunsuppression)
- UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Produktes war, oder für die Applikation des Produktes verwendet wurde
- Jegliches (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung

Die Auswahl an AESI orientierte sich an den Leitlinien für ATMP und gentherapeutische medizinische Produkte [28; 29]. Zusätzlich wurden spezifische Nebenwirkung einer auf AAV-basierenden Gentherapie sowie besondere Nebenwirkung bei Hämophilie B untersucht.

Die Bildung von Inhibitoren (sog. Hemmkörper, Antikörper gegen FIX) ist ein gefährliches Gesundheitsrisiko bei Patienten mit Hämophilie B. Diese Bildung von Inhibitoren reduziert die Wirksamkeit eine FIX-Ersatztherapie deutlich; etwa 3 bis 5 von 100 Hämophilie B-Patienten entwickeln FIX-Inhibitoren. Die Betroffenen finden sich jedoch – anders als in der Hämophilie A – fast ausschließlich unter den Patienten mit schwerer Hämophilie B [30]. Die Überwachung einer möglichen Bildung von FIX-Inhibitoren ist daher von großer Wichtigkeit bei der Behandlung von Hämophilie B mit Produkten, die FIX ersetzen bzw. neu bilden. Das Ausbleiben einer Bildung von FIX-Inhibitoren wäre ein patientenrelevanter Vorteil für eine Therapie gegenüber einer anderen Therapie.

Die Bildung von Antikörpern gegen FIX steht im gleichen Kontext wie die Bildung von Inhibitoren.

Ein bekanntes Problem bei der Verwendung von AAV für gentherapeutische Behandlungen ist die Bildung von Antikörpern sowie zu einem geringeren Anteil die zelluläre Immunantwort auf AAV. Durch die Infektion mit Wildtyp-AAV können sich Antikörper, vor allem neutralisierende Antikörper (Neutralizing Antibodies NAb) bilden, welche die AAV-Transduktion deutlich beeinträchtigen [31]. Mit dem AAV transduzierte Zellen bilden zudem ein mögliches Ziel für eine spezifische T-Zell-Antwort, welche ebenfalls die Effektivität einer gentherapeutischen Behandlung reduzieren kann. Die Beobachtung und Messung des Anti-AAV5-Antikörper Titers sowie der AAV5-Kapsid-spezifischen T-Zell-Antwort sind von besonderer Bedeutung bei der Behandlung mit EtranaDez.

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 Heterogenitätsschätzung[6] 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

[6] 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.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[7] 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[8, 6] 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 ≥ 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von EtranaDez liegt als primäre Evidenz nur die Phase III-Studie HOPE-B vor, es wurde dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

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

Die nachfolgend beschriebenen Sensitivitätsanalysen waren für die Studie HOPE-B präspezifiziert und wurden auch im Rahmen der Studienauswertung durchgeführt. Sie werden im Anhang 4-G dargestellt:

Sensitivitätsanalysen für den (primären) Endpunkt Blutungsereignisse (ABR):

1. Sensitivitätsanalyse, welche die Zeiträume nach EtranaDez-Gabe in der Post-Treatment Phase einschließt (im Gegensatz zur primären Analyse in denen diese Zeiträume ausgeschlossen wurden), in denen exogenes FIX verwendet wurde.

2. Sensitivitätsanalyse, welche nur jene Blutungen berücksichtigt, welche mit exogenem FIX behandelt wurden.

3. Kumulative Responderanalyse unter Verwendung der Patienten-spezifischen Blutungsraten.

4. Sensitivitätsanalyse, welche nur neue und echte Blutungen berücksichtigt.

5. Sensitivitätsanalyse, welche nur neue und echte Blutungen berücksichtigt, die mit exogenem FIX behandelt wurden.

6. Sensitivitätsanalyse, welche jene Zeiträume ausschließt, die mit einer systemischen Kortikosteroid-Exposition kontaminiert waren.

Sensitivitätsanalysen für den (sekundären) Endpunkt FIX-Aktivität:

1. Sensitivitätsanalyse, um die Robustheit der Hauptanalyseergebnisse gegenüber fehlenden Daten zu bewerten.

2. Eine Sensitivitätsanalyse in Form einer (single-treatment) kumulativen Responderanalyse, wird für die Veränderung der unkontaminierten FIX-Aktivität aus dem Zentrallabor gegenüber Baseline durchgeführt.

3. Sensitivitätsanalyse, in der die Analyse der FIX-Aktivität wiederholt wird mit Ausschluss der Patienten ohne unkontaminierte Zentrallaborwerte.

4. Sensitivitätsanalyse, in der die Analyse der FIX-Aktivität wiederholt wird mit Ausschluss der Studienvisiten, die durch Kortikosteroid-Exposition kontaminiert sind.

5. Sensitivitätsanalyse, in der die Analyse der FIX-Aktivität wiederholt wird, um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber den Auswirkungen der Verwendung einer alternativen Regel zur Bestimmung der Kontamination aufgrund der Verwendung von verabreichtem exogenem FIX zu bewerten. Studienvisiten nach EtranaDez-Gabe, die sich innerhalb von 10 Tagen (240 Stunden) der exogenen Anwendung von FIX befinden, gelten als kontaminiert und werden aus dieser Analyse ausgeschlossen.

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 folgende Endpunkte waren Subgruppenanalysen präspezifiziert:

- Endogene FIX-Aktivität zu Monat 18
- Annualisierter Verbrauch an FIX-Ersatztherapie, unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes
- Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie
- Vergleich der ABR zwischen EtranaDez und der FIX-Prophylaxe
- Anteil der Patienten, die frei von zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe blieben

Folgende Subgruppen wurden untersucht:

- Abstammung (Kaukasisch; Nicht-kaukasisch oder nicht angeben)
- Region (USA; Europa)
- Lead-In Blutungsrate (≥ 1 Blutung; 0 Blutungen)
- Zielgelenkstatus zum Screening (Nicht-vorhanden; Vorhanden)
- Baseline NAb-Titer (Negativ [< LOD]; Positiv [≥ LOD])
- Vorgeschichte von Hepatitis B oder Hepatitis C zu Baseline (Nein; Ja)
- Leberpathologie zu Baseline gemäß Baseline FibroScan™ oder äquivalenter Scherwellen-Elastographie, Magnetresonanz-Elastographie
    - Schweregrad einer Fibrose (≥ 9 kPa vs. < 9 kPa)
    - Baseline Steatose-Grad (CAP [Controlled Attenuation Parameter]-Wert: < S2 [< 260 dB/m]); ≥ S2 [≥ 260 dB/m]; fehlender Wert)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] oder komplexere Netzwerk-Meta-

[9] 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.

[10] 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)[11] und Rücker (2012)[12] 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 ist[13].

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[14, 15, 16]

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

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

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

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

[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

[14] 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.

[15] 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

[16] 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.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Als supportive Evidenz liegt für ausgewählte Endpunkte ein indirekter Vergleich vor, in dessen Rahmen die 24-Monats-Daten der Studie HOPE-B mit den Daten aus der Zulassungsstudie PROLONG-9FP zum FIX-Präparat IDELVION® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) verglichen wurden [12]. Vor Durchführung des indirekten Vergleichs wurde eine Machbarkeitsanalyse durchgeführt, welche auf dem Vergleich der relevanten Studien im Hinblick auf das Studiendesign, die Eignungskriterien, die Baseline-Charakteristika sowie die Definition der Endpunkte beruhte. Da CSL Behring auch Zulassungsinhaber von IDELVION® ist, bestand hier die Möglichkeit ein Matching-Verfahren basierend auf den patientenindividuellen Daten beider Studien zur Angleichung der Studienpopulationen vorzunehmen. Der Bericht zum indirekten Vergleich enthält ebenfalls indirekter Vergleiche gegenüber den FIX-Präparaten Alprolix® und Refixia®, auf deren weitere Darstellung verzichtet wird, da hier nur Vergleiche basierend auf aggregierten Daten in Form von Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) möglich waren, die eine entsprechend niedrigere Evidenzstufe aufweisen als der mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) durchgeführte indirekte Vergleich gegenüber IDELVION®.

Der Anwendung des Matching-Verfahrens zur Anpassung der Studienpopulationen ging die Identifizierung und das Ranking von prognostischen Faktoren bzw. Effektmodifikatoren (Confoundern) voraus. Zu diesem Zweck wurde ein Panel aus fünf medizinischen Experten (Fachgebiet Hämatologie) befragt, welche die relative Wichtigkeit von Faktoren einstufen sollten, welche prognostisch für die Outcomes bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B sind oder potenzielle Effektmodifikatoren darstellen, insbesondere im Hinblick auf den Erhalt einer Prophylaxe mit FIX-Präparaten. Jedem der Experten wurde eine initiale Liste an Faktoren vorgelegt, welche basierend auf den Eignungskriterien und Baseline-Charakteristika aus den Phase III-Studien erzeugt wurden, die für den indirekten Vergleich in Frage kamen. Vor dem Ranking der Faktoren wurden die Experten um Prüfung der

Vollständigkeit der Liste gebeten, um sicherzustellen, dass alle möglicherweise wichtigen Faktoren erfasst sind. Das Ranking der Faktoren erfolgte getrennt für die Endpunktkategorien „Blutungsereignisse“ (z. B. ABR), „FIX-Verbrauch“ und „patientenberichtete Endpunkte“. Das Ranking erfolgte in der Reihenfolge des wichtigsten Faktors auf Position 1, absteigend bis zum am wenigsten wichtigen Faktor. Zur Erstellung des finalen Rankings wurden die Einzelergebnisse gepoolt.

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
Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.					
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)					

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.

Die Angaben in Tabelle 4-2 bilden den Studienstatus zum Zeitpunkt 10.02.2023 ab.

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
Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.	
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)	

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.

Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von prospektiv geplanten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Recherche bildet somit sowohl direkt vergleichende als auch nicht randomisiert vergleichende Studien ab. Die Recherche wird in Abschnitt 4.3.2.2 dokumentiert.

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)
Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.				

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.

RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

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.

Die Angaben in Tabelle 4-4 bilden den Studienstatus zum Zeitpunkt zum Zeitpunkt 10.02.2023 ab.

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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Es konnten keine relevanten Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.				

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

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.

Die Angaben in Tabelle 4-5 bilden den Studienstatus zum Zeitpunkt 13.02.2023 ab.

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						
Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

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.

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**
Nicht zutreffend.						
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)						

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.***
Nicht zutreffend.			
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **(Jahre)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

N: Anzahl Patienten in der Population; m: Männlich; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie); w: Weiblich

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			
Nicht zutreffend.							
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)							

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>
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)					

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 (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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
Nicht zutreffend.						

ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

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)
Nicht zutreffend	

RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

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.

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.[17]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

- 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>**
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>**
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>
Nicht zutreffend					

RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

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>
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
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 4-20: 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
Nicht zutreffend.						

ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

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)
Nicht zutreffend.	

RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

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*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
HOPE-B	Ja	Ja	Laufend	Datenschnitt (Monat 18): 31. August 2021 Datenschnitt (Monat 24): 28. Februar 2022	Lead-In Phase: Individuelle FIX-Routineprophylaxe Behandlung (nach Lead-In Phase): EtranaDez (2×10^{13} gc/kg AAV5-hFIXco-Padua)
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX					

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

Die Angaben in Tabelle 4-22 bilden den Studienstatus zum Zeitpunkt 10.02.2023 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-22 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

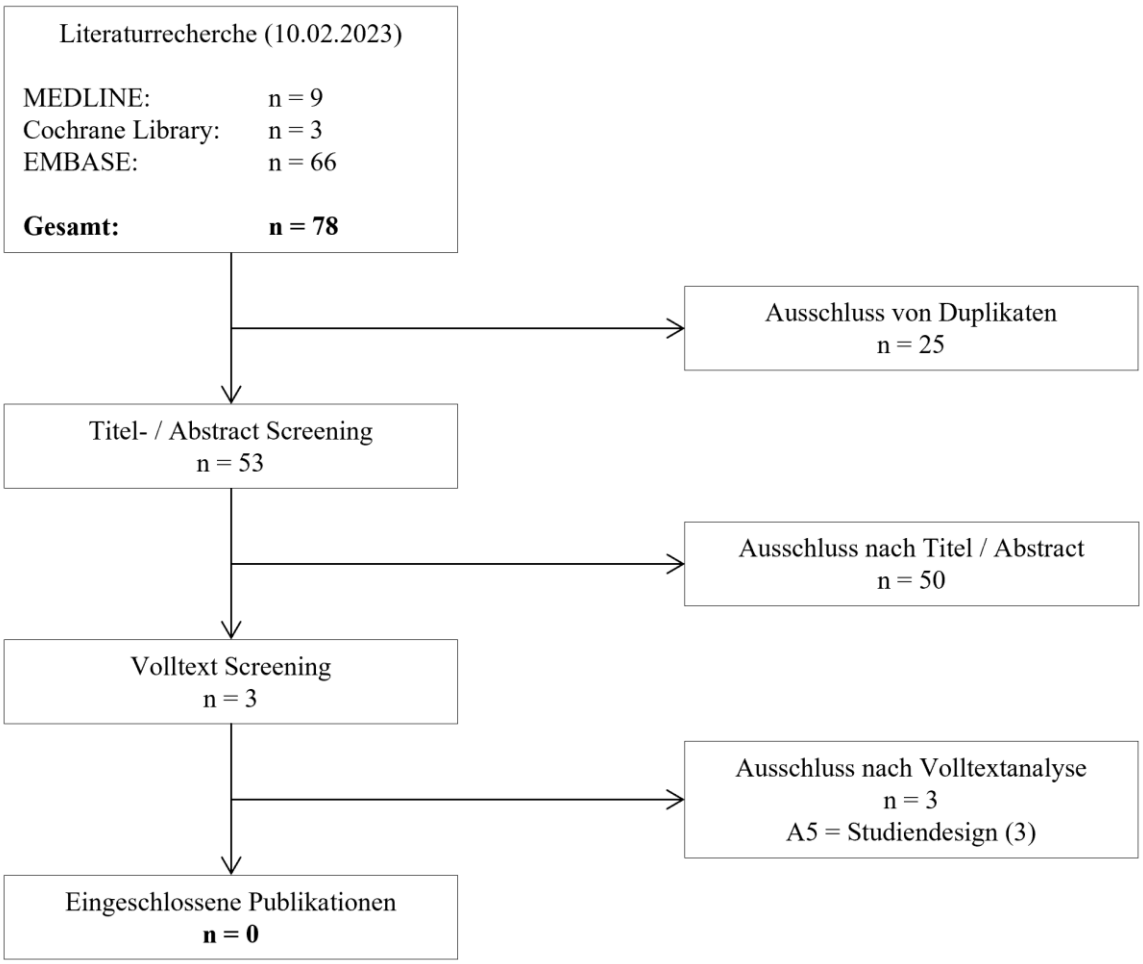

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – nicht randomisierte vergleichende Studien

Es konnten insgesamt 78 Publikationen identifiziert werden von denen 25 Publikationen als Duplikate aussortiert wurden. Die verbliebenen 53 Treffer wurden einem Titel-/Abstract Screening unterzogen bei dem 3 Publikationen für ein Volltext-Screening identifiziert

wurden. Alle Publikationen wurden im Rahmen der Volltextanalyse ausgeschlossen, es konnte keine für die vorliegende Fragestellung relevante Publikation identifiziert werden.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien

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)
HOPE-B	Clinicaltrials.gov: NCT03569891 [32] EU-CTR: 2017-004305-40 [33] ICTRP: NCT03569891 [34] 2017-004305-40 [35]	ja	nein	abgeschlossen
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 4-24 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 10.02.2023 durchgeführt.

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

Tabelle 4-25: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien

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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 13.02.2023 durchgeführt.

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-26: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien

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])
Aktivkontrolliert						
HOPE-B	ja	ja	nein	ja [36; 37]	ja [32-35]	nein

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 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.2.1 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 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HOPE-B	Offene, multizentrische, multinationale Phase III-Studie	Männliche Patienten mit angeborener Hämophilie B mit schwerem oder mittelschwerem FIX-Mangel (definiert als ≤ 2 % des normal zirkulierenden FIX-Spiegels) ab einem Alter von ≥ 18 Jahren ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Screening: 75 Patienten Screening-Versager: 8/75 Patienten (10,7 %) Aufnahme in die Lead-In Phase: 67/75 Patienten (89,3 %) Studienabbruch vor der Behandlung mit EtranaDez: 13/67 Patienten (19,4 %) Mit EtranaDez behandelt: 54/67 Patienten (80,6 %) Behandlung abgeschlossen: 53/54 Patienten (98,1 %) Follow-Up von 24 Monaten abgeschlossen: 52/54 Patienten.	Datenschnitt (Monat 18): 31. August 2021 Datenschnitt (Monat 24): 28. Februar 2022	33 Zentren: USA: 17 Zentren EU: 13 Zentren UK: 3 Zentren	Primärer Endpunkt: • Blutungsereignisse (annualisierte Blutungsrate) Weitere Endpunkte: • FIX-Aktivität • FIX-Ersatztherapie • EQ-5D VAS • Hem-A-QoL • BPI [1] Sicherheit: • UE • UE die zum Behandlungsabbruch führten • SUE • AESI • Anti-AAV5 Antikörper (neutralisierende Antikörper) • AAV5-Kapsid-spezifische T-Zellen • Anti-FIX-Antikörper • FIX-Inhibitoren und -Erholung

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BPI: Brief Pain Inventory; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

[1] Die deskriptive Darstellung des Endpunktes BPI erfolgt im Anhang 4-G, da es sich prinzipiell um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, der jedoch im Vergleich zu den anderen Endpunkten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Informationen liefert.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
HOPE-B	Individuelle FIX-Routineprophylaxe, dokumentiert im e-Diary	Einmalige intravenöse Infusion von 2×10^{13} gc/kg	***Vorbehandlung*** Gemäß des Einschlusskriteriums 5 wurden nur Patienten eingeschlossen, die vor dem Screening über mindestens 2 Monate eine stabile FIX-Prophylaxe erhalten haben. Eine On-Demand Behandlung fällt nicht darunter. ***Behandlung in der Post-Treatment Phase*** Wenn die endogene FIX-Aktivität ≥ 5 % betrug, wurde die kontinuierliche routinemäßige FIX-Prophylaxe beendet und die weitere Behandlung basierte auf der klinischen Beurteilung des Prüfarztes und der Präferenz des Patienten. Die Fortsetzung oder Wiederaufnahme einer kontinuierlichen routinemäßigen FIX-Prophylaxe konnte in Betracht gezogen werden, wenn die endogene FIX-Aktivität in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Labormessungen zwischen 2 und 5 % lag, basierend auf der klinischen Beurteilung des Prüfarztes und der Präferenz des Patienten. Wenn die endogene FIX-Aktivität < 2 % betrug, musste die kontinuierliche routinemäßige FIX-Prophylaxe fortgesetzt oder wieder aufgenommen werden. Eine zusätzliche bedarfsabhängige und/oder intermittierende prophylaktische FIX-Behandlung konnte nach der Behandlung mit EtranaDez durchgeführt werden, falls dies als notwendig erachtet wurde.

e-Diary: Electronic Diary (elektronisches Tagebuch); FIX: Gerinnungsfaktor IX; gc: Genome Copies (Genomkopien)

Tabelle 4-29: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studie HOPE-B – nicht randomisierte vergleichende Studien

HOPE-B	Sicherheitspopulation (N = 54)		mITT-Population (N = 52)	
	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
Demographische Charakteristika				
Alter (Jahre)				
MW (SD)	41,5 (15,8)	41,5 (15,8)	41,1 (15,6)	41,1 (15,6)
Median (Q1 – Q3)	37,0 (30,0 – 53,0)	37,0 (30,0 – 53,0)	37,0 (30,0 – 51,5)	37,0 (30,0 – 51,5)
[Min; Max]	[19; 75]	[19; 75]	[19; 75]	[19; 75]
Geschlecht [1], n (%)				
Männlich	54 (100)	54 (100)	52 (100)	52 (100)
Ethnie, n (%)				
Nicht-Hispanisch oder Latino	45 (83,3)	45 (83,3)	43 (82,7)	43 (82,7)
Hispanisch oder Latino	4 (7,4)	4 (7,4)	4 (7,7)	4 (7,7)
Fehlend	5 (9,3)	5 (9,3)	5 (9,6)	5 (9,6)
Abstammung, n (%)				
Weiß	40 (74,1)	40 (74,1)	40 (76,9)	40 (76,9)
Verschiedene	6 (11,1)	6 (11,1)	4 (7,7)	4 (7,7)
Fehlend	5 (9,3)	5 (9,3)	5 (9,6)	5 (9,6)
Asiatisch	2 (3,7)	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)
Körpergröße (cm)				
MW (SD)	176,5 (8,2)	176,5 (8,2)	177,0 (8,0)	177,0 (8,0)
Median (Q1 – Q3)	176,5 (172,0 – 182,0)	176,5 (172,0 – 182,0)	177,0 (172,5 – 182,0)	177,0 (172,5 – 182,0)
[Min; Max]	[153; 197]	[153; 197]	[153; 197]	[153; 197]
Körpergewicht (kg)				
MW (SD)	85,1 (19,3)	85,1 (19,3)	86,0 (19,1)	86,0 (19,1)
Median (Q1 – Q3)	84,0 (74,0 – 93,0)	84,0 (74,0 – 93,0)	84,5 (75,0 – 93,0)	84,5 (75,0 – 93,0)
[Min; Max]	[58; 169]	[58; 169]	[58; 169]	[58; 169]

HOPE-B	Sicherheitspopulation (N = 54)		mITT-Population (N = 52)	
	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
BMI (kg/m²)				
MW (SD)	27,2 (5,1)	27,2 (5,1)	27,3 (5,1)	27,3 (5,1)
Median (Q1 – Q3)	26,2 (23,8 – 29,1)	26,2 (23,8 – 29,1)	26,4 (23,8 – 29,2)	26,4 (23,8 – 29,2)
[Min; Max]	[21; 51]	[21; 51]	[21; 51]	[21; 51]
Krankheitsspezifische Charakteristika				
Blutungen im Jahr vor dem Screening, n (%) [Anzahl der Blutungen]				
Jegliche Blutungen (Gesamtrate)	44 (81,5) [215]	44 (81,5) [215]	42 (80,8) [210]	42 (80,8) [210]
Gelenkblutungen	30 (55,6) [132]	30 (55,6) [132]	28 (53,8) [127]	28 (53,8) [127]
Spontane Blutungen	32 (59,3) [118]	32 (59,3) [118]	31 (59,6) [117]	31 (59,6) [117]
Traumatische Blutungen	20 (37,0) [64]	20 (37,0) [64]	20 (38,5) [64]	20 (38,5) [64]
Unbekannt [2]	11 (20,4) [33]	11 (20,4) [33]	10 (19,2) [29]	10 (19,2) [29]
Blutungsepisoden im Jahr vor dem Screening, n (%)				
0 Blutungen	10 (18,5)	10 (18,5)	10 (19,2)	10 (19,2)
1 Blutung	9 (16,7)	9 (16,7)	8 (15,4)	8 (15,4)
2 Blutungen	10 (18,5)	10 (18,5)	10 (19,2)	10 (19,2)
3 Blutungen	8 (14,8)	8 (14,8)	8 (15,4)	8 (15,4)
4 Blutungen	4 (7,4)	4 (7,4)	3 (5,8)	3 (5,8)
5 Blutungen	2 (3,7)	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)
6 Blutungen	2 (3,7)	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)
7 Blutungen	2 (3,7)	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)
8 Blutungen	2 (3,7)	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)
10 Blutungen	0	0	0	0
11 – 15 Blutungen	3 (5,6)	3 (5,6)	3 (5,8)	3 (5,8)
> 20 Blutungen	2 (3,7)	2 (3,7)	2 (3,8)	2 (3,8)
Art der FIX-Ersatztherapie [3] vor dem Screening, n (%)				
Prophylaktische Behandlung	54 (100)	54 (100)	52 (100)	52 (100)
On-Demand	4 (7,4)	4 (7,4)	4 (7,7)	4 (7,7)

HOPE-B	Sicherheitspopulation (N = 54)		mITT-Population (N = 52)	
	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
Aktuellste FIX-Therapie vor dem Screening, n (%)				
Präparat mit verlängerter Halbwertszeit	31 (57,4)	31 (57,4)	30 (57,7)	30 (57,7)
Präparat mit Standardhalbwertszeit	23 (42,6)	23 (42,6)	22 (42,3)	22 (42,3)
Krankheitsschwere bei der Diagnose, n (%)				
Schwer (FIX-Plasmaspiegel < 1 %)	44 (81,5)	44 (81,5)	42 (80,8)	42 (80,8)
Mittelschwer (FIX-Plasmaspiegel ≥ 1 % und ≤ 2 %)	10 (18,5)	10 (18,5)	10 (19,2)	10 (19,2)
Dauer der Hämophilie B (Jahre) [4], N	53	53	51	51
MW (SD)	39,7 (15,0)	39,7 (15,0)	39,7 (15,2)	39,7 (15,2)
Median (Q1 – Q3)	34,3 (30,1 – 48,9)	34,3 (30,1 – 48,9)	34,3 (29,4 – 50,3)	34,3 (29,4 – 50,3)
[Min; Max]	[18; 74]	[18; 74]	[18; 74]	[18; 74]
Medizinische Vorgeschichte				
HIV-Status, n (%)				
Positiv	3 (5,6)	3 (5,6)	3 (5,8)	3 (5,8)
Negativ	51 (94,4)	51 (94,4)	49 (94,2)	49 (94,2)
Hepatitis B Infektion, n (%)				
Früher oder bestehend	9 (16,7)	9 (16,7)	9 (17,3)	9 (17,3)
Zuvor aufgelöst [5]	9 (16,7)	9 (16,7)	9 (17,3)	9 (17,3)
Bestehend	0	0	0	0
Positiv beim Screening	0	0	0	0
Hepatitis C Infektion, n (%)				
Früher oder bestehend	31 (57,4)	31 (57,4)	29 (55,8)	29 (55,8)
Zuvor aufgelöst [5]	28 (51,9)	28 (51,9)	26 (50,0)	26 (50,0)
Bestehend	3 (5,6)	3 (5,6)	3 (5,8)	3 (5,8)
Positiv beim Screening	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)

HOPE-B	Sicherheitspopulation (N = 54)		mITT-Population (N = 52)	
	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
Hepatitis B oder C Infektion, n (%)				
Früher oder bestehend	33 (61,1)	33 (61,1)	31 (59,6)	31 (59,6)
Zuvor aufgelöst [5]	30 (55,6)	30 (55,6)	28 (53,8)	28 (53,8)
Bestehend	3 (5,6)	3 (5,6)	3 (5,8)	3 (5,8)
Positiv beim Screening	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)
Familienmitglieder mit FIX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte, n (%)				
Nein	45 (83,3)	45 (83,3)	43 (82,7)	43 (82,7)
Ja	8 (14,8)	8 (14,8)	8 (15,4)	8 (15,4)
Fehlend	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)

BMI: Body Mass Index; FIX: Gerinnungsfaktor IX; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population, falls abweichend von der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patienten mit Merkmal; Q: Quartil; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Alle Patienten sind männlich.

[2] Spontane oder traumatische Blutungen ohne Differenzierung.

[3] FIX-Ersatztherapie in dem Jahr vor dem Screening. Die Patienten konnten in diesem Zeitraum möglicherweise eine On-Demand Behandlung und anschließend eine prophylaktische FIX-Ersatztherapie erhalten haben.

[4] Die Krankheitsdauer wurde ab dem Datum der Erstdiagnose der Hämophilie B berechnet.

[5] Zuvor aufgelöste oder bestehende Infektion laut Anamnese. Alle Patienten wurden vor der Anwendung von EtranaDez negativ getestet.

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.

HOPE-B Studie

Studiendesign

Die Studie HOPE-B ist eine offene, multizentrische, multinationale Einzeldosisstudie mit einer Screening Phase, einer protokollgemäß überwachten Lead-In Phase, der Behandlungs- und Post-Treatment Phase sowie einer Langzeit-Follow-Up Phase. Die Phasen werden nachfolgend erläutert. Die Wirksamkeit von EtranaDez wird im Rahmen eines Vergleichs zwischen der Lead-In Phase unter der jeweiligen FIX-Prophylaxetherapie und der Behandlungs- bzw. Post-Treatment Phase nach Anwendung von EtranaDez und der Langzeit-Follow-Up Phase untersucht.

Sowohl bei der Lead-In Phase als auch der Behandlungs- und Post-Treatment-Phase handelt es sich um interventionelle Studienphasen, deren Studienvisiten in den identen Studienzentren stattfinden. Auch die prospektive Endpunkterhebung erfolgt in den Studienphasen identisch in standardisierter Art und Weise, so dass das Studiendesign eine maximale Vergleichbarkeit der Studienarme ermöglicht. Zu berücksichtigen ist dabei insbesondere, dass die hier vorliegende Erkrankung ideal für diese Art Vergleich ist. Die Patienten mit Hämophilie B haben einen genetisch bedingten FIX-Mangel. Die Erkrankung ist chronisch und ändert sich nicht, es gibt per se keine Progression oder Verbesserung. Die Patienten müssen behandelt werden, entweder durch FIX-Prophylaxe oder durch eine Gentherapie. Der Zustand der Patienten nach Absetzen der FIX-Exposition ist der gleiche wie vor der Exposition. Die Studie HOPE-B entspricht somit so weit wie möglich einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie.

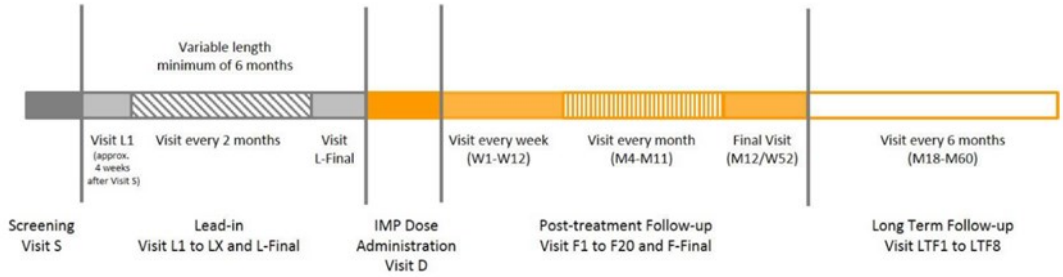

Abbildung 4-3: Grafische Darstellung des Designs der Studie HOPE-B

Screening-Phase:

Beim Screening wurden die Patienten auf ihre Eignung zum Studieneinschluss geprüft. Eingeschlossen wurden erwachsene (≥ 18 Jahre), männliche Patienten, die eine schwere bzw. mittelschwerer Hämophilie B (≤ 2 % des normalen zirkulierenden FIX) aufwiesen. Die Patienten mussten vor dem Screening eine stabile Dauerprophylaxe über mind. 2 Monate erhalten haben sowie mind. 150 FIX-Expositionstage nachweisen. Die Patienten wurden gebeten, die Fragebögen für die patientenberichteten Endpunkte auszufüllen und der Zustand der Gelenke wurde mit Hilfe des Hemophilia Joint Health Scores (HJHS) bewertet. Screening-Bewertungen umfassten auch Anamnese, Vitalparameter, körperliche Untersuchung und Blutentnahmen. Es wurde außerdem ein FibroScan™ zur Erhebung von Leberfibrose-Scores durchgeführt. Wenn möglich, sollten auch Steatose (= Fettleber)-Werte während der Bewertung erhoben werden. Wenn ein Studienzentrum keinen Zugang zum FibroScan™ hatte, konnte eine vom Sponsor vorab genehmigte Alternative verwendet werden. Beim Screening erhielten die Patienten ihr elektronisches Tagebuch (electronic Diary, e-Diary) und der Prüfarzt/die Studienschwester schulte die Patienten in der Aufzeichnung der Blutungsepisoden und der Anwendung der FIX-Ersatztherapie [38; 39]. Ab der Screening Phase erfassten die Patienten ihre Verwendung von FIX-Ersatztherapie und die Blutungsepisoden in ihrem eigenen e-Diary. Der Zeitraum zwischen Screening und dem Beginn der Lead-In Phase diente als Trainingsphase nach der eventuelle Probleme bei der Erfassung von e-Diary Daten vom Prüfarzt/der Studienschwester mit dem Patienten überprüft und bewertet wurden. Zum e-Diary zählen das Infusions-/Blutungstagebuch und das tägliche Abendtagebuch. Das Infusions-/Blutungstagebuch muss ausgefüllt werden, um alle neuen Informationen zu melden, sobald sie verfügbar sind, z. B. eine Blutung, sobald sie auftritt, eine FIX-Infusion oder die Meldung einer gestoppten Blutung [38]. Außerdem vervollständigt der Patient das Abendtagebuch einmal täglich [39]. Dieses Modul erscheint täglich zwischen 18:00 und 23:59:59 Uhr. Der Zweck dieses Moduls besteht darin, dass der Patient jeden Tag auf sein Tagebuch zugreift, um neue Informationen einzugeben oder zu bestätigen, dass keine neuen Informationen eingegeben werden müssen. Es ist wichtig, dass der Patient bestätigt, dass keine neuen Daten eingegeben werden müssen, damit ein vollständiger Datensatz ohne fehlende Informationen vorliegt. Mehrere integrierte Alarme sollen die Patienten daran erinnern, das e-Diary zu Hause zu führen.

Im e-Diary hatte der Patient unter anderem die Möglichkeit, unter vorgegebenen Auswahloptionen seine Blutungen differenziert nach Auslöser der Blutung (spontan, traumatisch, medizinisch/zahnmedizinisch/andere Verfahren, unbekannte Ursache), Lokalisation der Blutung (z. B. Knöchel, Ellenbogen, Hand etc.), Blutungsart (Gelenk-, Muskel-, innere oder oberflächliche Blutung) und Blutungsschwere (sehr mild, mild, moderat, schwer, sehr schwer) anzugeben [40]. Wenn der Patient eine Blutungsepisode in sein e-Diary einträgt, wird das Studienpersonal über das Onlineportal alarmiert. Der Prüfarzt muss die patientenberichtete Blutung so bald wie möglich, jedoch mindestens innerhalb von 72 Stunden, nachdem sie von dem Patienten gemeldet wurde, beurteilen. Der Prüfarzt sollte zur Beurteilung der Blutung den Patienten kontaktieren oder den Patienten zu einer außerplanmäßigen Studienvisite kommen lassen.

Das Investigator Bleed Assessment Form ist ein ergänzendes Formular, das in Übereinstimmung mit jeder Blutung, die vom Patienten gemeldet wird, ausgefüllt werden musste. Im Rahmen dessen hatte der Prüfarzt unter anderem auch die Möglichkeit, die Blutung als eine „echte Blutung“ einzuschätzen [41].

Lead-In Phase:

Geeignete Patienten traten in die Lead-In Phase ein. Die Dauer der Lead-In Phase betrug mindestens 6 Monate (26 Wochen). Die Patienten verblieben in der Lead-In Phase, bis mindestens 6 Monate lang Lead-In Daten gesammelt wurden und bestätigt wurde, dass die Patienten noch alle Einschlusskriterien erfüllten. Die letzte Visite in dieser Phase (Visit L-Final) fand ungefähr 4 Wochen (maximal 6 Wochen) vor dem geplanten Datum der Verabreichung des IMP (Studienvisite D) statt. Vor Beginn der Lead-In Phase durchliefen die Patienten eine Wash-out Phase ihres üblichen FIX-Produkts/-Dosis. Die Wash-out Phase betrug 3 Tage für Standardpräparate und 10 Tage für halbwertszeitverlängerte Präparate. Bei Studienvisite L1 wurden Blutproben zur Beurteilung der FIX-Aktivität und der FIX-Proteinkonzentration entnommen.

Während der Lead-In Phase zeichneten die Patienten ihre prophylaktische FIX-Ersatztherapie und Blutungsepisoden in ihrem e-Diary auf. In dieser Phase der Studie HOPE-B wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der bisherigen Therapie prospektiv unter kontrollierten Studienbedingungen erhoben und es erfolgte – falls aus Sicht des Prüfarztes notwendig – eine Optimierung der Therapie (beispielsweise Wechsel von Präparaten mit normaler Halbwertszeit auf Präparate mit verlängerter Halbwertszeit, falls angezeigt). So wurden die Daten des e-Diaries vom Prüfarzt/der Studienschwester fortlaufend überprüft, um eine adäquate Datenaufzeichnung im e-Diary sowie die Einhaltung der FIX-Routineprophylaxe sicherzustellen. Zusätzlich zu der Meldung von Blutungsepisoden durch die Patienten im e-Diary beurteilte der Prüfarzt oder der Beauftragte jede Blutungsepisode so schnell wie möglich, jedoch mindestens innerhalb von 72 Stunden nach der Meldung durch den Patienten. Falls die im e-Diary enthaltenen Informationen nicht ausreichten, um die Blutung zu beurteilen, musste der entsprechende Studienteilnehmer angerufen und/oder das Studienzentrum aufgesucht werden. Während der letzten Studienvisite der Lead-In Phase

(Visit L-Final) wurde die Eignung des Patienten auf Grundlage der Bewertungen während der Lead-In Phase und dem Visit L-Final neu bewertet.

Behandlungs- und Post-Treatment Phase:

Bei der Studienvisite D, vor der EtranaDez-Gabe, wurde die Eignung des Patienten bestätigt; es wurden Vitalparameter bestimmt, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und Blutproben zur Beurteilung der FIX-Aktivität, der Routinelaborparameter, der Transaminasen und der AAV5-Antikörper entnommen. Sobald die Eignung der Patienten bestätigt wurde und alle Baseline-Bewertungen durchgeführt wurden, erhielten die Patienten eine einzelne Infusion von EtranaDez. Insgesamt haben 54 Patienten EtranaDez erhalten. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte für die mITT-Population bestehend aus 52/54 Patienten dargestellt, welche die volle Dosis gemäß Fachinformation erhalten haben und erfolgreich ihre FIX-Routineprophylaxe beenden konnten. Die beiden aus den Analysen ausgeschlossenen Patienten sprachen auf die Behandlung nicht an und erhielten weiterhin eine prophylaktische FIX-Ersatztherapie (ein Patient erhielt nur eine EtranaDez-Teildosis von < 10 % der zugelassenen Dosis; der andere Patient hatte mit 1 : 3212 einen massiv erhöhten Titer neutralisierender Anti-AAV5-Antikörper. Er lag damit um ein Vielfaches über dem Maximum der übrigen Anti-AAV5-positiven Teilnehmer, die allesamt ansprachen und einen Titer von bis zu 1 : 678 aufwiesen [4]). Auch gemäß Fachinformation können bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV-Antikörper oberhalb eines Titers von 1 : 678 die Transgenexpression auf dem gewünschten therapeutischen Niveau behindern und somit die Wirksamkeit der Therapie verringern [4]. Die Analysen der Sicherheit berücksichtigen auch die beiden Patienten, die in den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte nicht berücksichtigt wurden (Sicherheitspopulation). Nach der EtranaDez-Gabe (Post-IMP) wurden die Patienten am Studienzentrum zur Sicherheit und Erfassung unmittelbarer UE 3 Stunden lang überwacht.

Die Patienten wurden für 1 Jahr (52 Wochen) in der Post-Treatment Phase nachbeobachtet. In den ersten 12 Wochen fanden wöchentliche Studienvisiten statt, die ab Monat 4 bis Monat 12 dann monatlich erfolgten. Die Patienten durften ihre kontinuierliche routinemäßige FIX-Ersatztherapie in den ersten Wochen nach der EtranaDez-Gabe fortsetzen. Während der Studienvisiten der Post-Treatment Phase wurde die endogene FIX-Aktivität beurteilt. Wenn die endogene FIX-Aktivität ≥ 5 % betrug, wurde die kontinuierliche routinemäßige FIX-Prophylaxe beendet und die weitere Behandlung basierte auf der klinischen Beurteilung des Prüfarztes und der Präferenz des Patienten. Die Fortsetzung oder Wiederaufnahme einer kontinuierlichen routinemäßigen FIX-Prophylaxe konnte in Betracht gezogen werden, wenn die endogene FIX-Aktivität in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Labormessungen zwischen 2 und 5 % lag, basierend auf der klinischen Beurteilung des Prüfarztes und der Präferenz des Patienten. Wenn die endogene FIX-Aktivität < 2 % betrug, musste die kontinuierliche routinemäßige FIX-Prophylaxe fortgesetzt oder wieder aufgenommen werden. Eine zusätzliche bedarfsabhängige und/oder intermittierende prophylaktische FIX-Behandlung konnte nach Behandlung mit EtranaDez durchgeführt werden, falls als notwendig erachtet. Während der Post-Treatment Phase zeichneten die Patienten weiterhin ihre Anwendung der FIX-Ersatztherapie und Blutungsepisoden im e-Diary auf, wobei den gleichen Grundsätzen wie in der Lead-In Phase gefolgt wurde.

Der erste sekundäre Endpunkt, die endogene FIX-Aktivität 6 Monate nach EtranaDez-Gabe, wurde bewertet, sobald der letzte Patient 6 Monate nach der EtranaDez-Behandlung erreicht hatte. Der zweite sekundäre Endpunkt, die endogene FIX-Aktivität 12 Monate nach EtranaDez-Gabe, wurde bewertet, sobald der letzte Patient 12 Monate nach der EtranaDez-Behandlung erreicht hatte. Nach 52 Wochen stabiler FIX-Expression wurden alle verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die zwischen dem Screening und der 18-monatigen Post-Treatment Phase gesammelt wurden, analysiert und Form eines CSR berichtet. Hierbei handelt es sich um den präspezifizierten Datenschnitte der Studie HOPE-B. Die Daten für diesen Datenschnitt befinden sich im Anhang 4-G. Der Zusatznutzen von EtranaDez wird vom 24-Monats-Datenschnitt abgeleitet; hierbei handelt es sich um den längsten zur Verfügung stehenden Zeitraum der Studie HOPE-B.

Langzeit-Follow-Up Phase:

Nach der Post-Treatment Phase traten die Patienten für weitere 4 Jahre in eine Langzeit-Follow-Up Phase ein, um die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit sowie die langfristige Sicherheit von EtranaDez zu beurteilen. Während dieser Phase müssen die Patienten kein e-Diary führen, aber es wird erwartet, dass sie die Verwendung von FIX-Präparaten und Informationen zu Blutungsepisoden in studienspezifischen Papiertagebüchern dokumentieren [42]. Während der Langzeit-Follow-Up Phase sollen die Patienten im Falle einer Blutung und/oder FIX-Anwendung das Studienpersonal umgehend kontaktieren. Die Patienten besuchen die Klinik zur Bewertung der Wirksamkeitsparameter und der Sicherheit halbjährlich (alle 6 Monate).

Die Studie ist aktuell laufend und wird voraussichtlich im März 2025 beendet. Der aktuelle Datenschnitt vom 20. Juni 2022 stellt die 24-Monats-Daten nach EtranaDez-Gabe dar. Hierbei handelt es sich um den längsten zur Verfügung stehenden Beobachtungszeitraum der Studie HOPE-B. Der Zusatznutzen von EtranaDez wird vom 24-Monats-Datenschnitt abgeleitet.

Charakteristika der Studienpopulation

Die demografischen Charakteristika waren zwischen dem jeweiligen Baseline-Wert der Lead-In und der Post-Treatment Phase sowohl für die mITT- als auch die Sicherheitspopulation identisch (Tabelle 4-29). Die Patienten der Studie HOPE-B waren zum Studieneinschluss im Mittel 41 Jahre alt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um eine rein männliche Population; dies steht im starken Einklang mit der Real-World Patientenpopulation. Frauen weisen nur selten, und wenn auch meist nur eine vergleichsweise milde phänotypische Ausprägung der Hämophilie B auf (siehe Modul 3 des vorliegenden Dossiers) [16]. Die überwiegende Mehrheit der Studienpopulation ist weiß.

Im Durchschnitt ist die Studienpopulation seit fast 40 Jahren an Hämophilie B erkrankt; dies entspricht fast der gesamten Lebenszeit der Patientenpopulation der Studie HOPE-B. Die schwere bzw. mittelschwere Ausprägung der Erkrankung manifestiert sich normalerweise bereits im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter, wenn der Säugling anfängt zu krabbeln oder zu laufen [16; 43]. So waren zum Zeitpunkt ihrer Diagnose ca. 81 % (mITT: 42/52 Patienten;

Sicherheitspopulation: 44/54 Patienten) bzw. 19 % (mITT: 10/52 Patienten; Sicherheitspopulation: 10/54 Patienten) der Patienten schwer bzw. mittelschwer erkrankt. Im Jahr vor dem Screening wiesen ca. 81 % der Patienten trotz FIX-Routineprophylaxe Blutungen (= jegliche Blutungen unabhängig von der Blutungsart) auf. Differenziert nach Art der Blutung wurden mit 59,6 % in der mITT- bzw. 59,3 % in der Sicherheitspopulation mehrheitlich spontane Blutungen berichtet. Von Gelenkblutungen berichteten 53,8 % der mITT- bzw. 55,6 % der Sicherheitspopulation; 38,5 % der mITT- bzw. 37 % der Sicherheitspopulation wiesen traumatische Blutungen auf. Die Mehrheit der Patienten hatte 2 Blutungen in dem Jahr vor dem Screening (mITT: 19,2 %; Sicherheitspopulation: 18,5 %). Ungefähr 4 % der Studienpopulation berichtete von mehr als 20 Blutungen. Alle Patienten waren vor dem Screening in prophylaktischer Behandlung; 7,7 % der mITT- bzw. 7,4 % der Sicherheitspopulation wurden bei Bedarf mit FIX behandelt. Die Mehrheit von ihnen nutzte halbwertszeitverlängerte Produkte (mITT: 57,7 %; Sicherheitspopulation: 57,4 %).

Beim Studieneinschluss waren ca. 6 % der Patienten HIV-positiv. Es berichteten 59,6 % der mITT- bzw. 61,1 % der Sicherheitspopulation von Hepatitis B oder C in der Krankheitsgeschichte oder aktuell bestehend. Insgesamt 15,4 % der mITT- bzw. 14,8 % der Sicherheitspopulation hatten Familienmitglieder mit FIX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Analysezeitraum Endpunkte

Die Ergebnisse der Endpunkte annualisierte Blutungsrate und FIX-Ersatztherapie werden sowohl ab Monat 0 (ab EtranaDez-Gabe) als auch ab Monat 7, wenn von einer stabilen FIX-Expression ausgegangen werden kann, dargestellt. Die Rationale für die Darstellung ab Monat 7 stimmt mit den Auswertungen des CSR überein und liegt darin begründet, dass zu diesem Zeitpunkt mit hinreichender Sicherheit angenommen werden kann, dass bei allen Patienten die endogene FIX-Aktivität nach der Anwendung von EtranaDez entsprechend wiederhergestellt ist. Zum Ableiten des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Analysen ab Monat 0 (d. h. ab Anwendung von EtranaDez) basierend auf der G-BA-Beratung herangezogen [10].

Datenschnitte

Die nachfolgend in diesem Modul dargestellten Informationen basieren auf dem 1. Datenschnitt vom 21. Februar 2022 (18-Monats-Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt vom 20. Juni 2022 (24-Monats-Datenschnitt). Bei dem 18-Monats-Datenschnitt handelt es sich um einen präspezifizierten Datenschnitt. Der 24-Monats-Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Wunsch der EMA als ein weiterer Datenschnitt durchgeführt. Sowohl der 1. als auch der 2. Datenschnitt sind Bestandteil der Fachinformation von EtranaDez [4]. Die Daten für den 18-Monats-Datenschnitt befinden sich im Anhang 4-G. Der Zusatznutzen von EtranaDez wird vom 24-Monats-Datenschnitt abgeleitet.

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern während der Lead-In- und Post-Treatment Phase (Lead-In: mind. 6 Monate vs. Post-Treatment: 18 bzw. 24 Monate) werden nachfolgend für die Ableitung des Zusatznutzens – soweit relevant – die Überlebenszeitanalysen basierend auf dem Hazard Ratio (HR) herangezogen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie HOPE-B auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde an 33 Studienzentren weltweit durchgeführt und 48 % der Studienzentren befanden sich in Europa (13 in der EU [davon 2 in Deutschland]; 3 in Großbritannien). Die Studienpopulation deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und entspricht hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika dem deutschen Versorgungskontext.

Bei der Studienpopulation handelt es sich um erwachsene, mehrheitlich weiße, männliche Patienten, bei denen eine schwere bzw. mittelschwere Hämophilie B bereits im frühesten Kindesalter diagnostiziert wurde. Da es sich bei der Hämophilie B um einen rezessiven, X-chromosomalen Erbgang handelt, besteht die Zielpopulation fast ausschließlich aus männlichen Patienten. Frauen sind nur selten, und wenn auch meist nur vergleichsweise mild betroffen. Aufgrund der erblichen Bedingtheit und der frühen Ausprägung im ersten Lebensjahr ist die Hämophilie B in den unterschiedlichsten Altersgruppen vertreten. Da eine auf die Leber ausgerichtete Gentherapie zum jetzigen Zeitpunkt für Kinder nicht in Frage kommt, wurden nur erwachsene Patienten in die HOPE-B Studie eingeschlossen.

Somit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
HOPE-B	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Bei der Studie HOPE-B wird EtranaDez mit der FIX-Routineprophylaxe verglichen. Die einzelnen Studienphasen laufen konsekutiv ab, d. h. die Behandlungsgruppen verlaufen nicht parallel. Da jedoch die Behandlungsgruppen in Bezug auf die Patienten identisch sind, wird hierdurch nicht von einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse ausgegangen. Hinzu kommt, dass die Studienvisiten der einzelnen Behandlungsphasen in den identen Studienzentren stattfinden und auch die prospektive Endpunkterhebung in den Studienphasen identisch erfolgt. Die Studie HOPE-B entspricht somit hinsichtlich Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Ergebnisse so weit wie möglich einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**				**Lebensqualität**	**Sicherheit**					
	Tod durch jegliche Ursache	Blutungsereignisse	FIX-Aktivität	FIX-Ersatztherapie	EQ-5D VAS	Hem-A-QoL	UE (unabhängig vom Schweregrad)	UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)	SUE	Therapieabbrüche aufgrund von UE	AESI	Antikörper und Immunantwort
HOPE-B	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.2.2.3.1 Mortalität – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Tod durch jegliche Ursache

Studie	Operationalisierung
HOPE-B	Als Operationalisierung wurde „Tod durch jegliche Ursache“ gewählt, um alle Todesfälle ohne Ausschluss aufgrund von vermuteten Kausalitäten in die Analyse einzubeziehen. Es wird der Anteil an Patienten mit „Tod durch jegliche Ursache“ über den gesamten Studienverlauf berichtet. Die Erfassung von Todesfällen erfolgte im Rahmen der Sicherheitsanalysen durchgehend über den gesamten Studienverlauf. Statistische Methoden: Deskriptive Darstellungen zeigen die Anzahl der Ereignisse und deren Anteil an der zugrundeliegenden Population (n [%]). Mantel-Haenszel RR und Mantel-Haenszel OR wurden verwendet, um das gepaarte Design zu adressieren und um das jeweiligen Effektmaß mit dem entsprechend 95 %-KI zu schätzen [44]. Die p-Werte von RR und OR wurden ausgehend vom jeweiligen 95 %-KI berechnet gemäß der Methoden von Altman *et al.* 2011 „How to obtain the P-value from a confidence interval“ [45]. Es wurde folgende Formel für die Berechnung der p-Werte des RR basierend auf dem 95 %-KI verwendet: Est entspricht log (RR), u ist das obere Limit und l ist das untere Limit des 95 %-KI. Das z sollte in der letzten Formel positiv sein: $$SE = (u - l)/(2 \times 1{,}96)$$ $$z = \text{Est}/SE$$ $$\text{p-Wert} = \exp(-0{,}717 \times z - 0{,}416 \times z^2)$$ **Datenschnitte** Die Analysen werden für die Lead-In Phase (6 Monate vor EtranaDez-Behandlung) und für die Langzeit-Follow-Up Phase zu 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung dargestellt (siehe Studiendesign, Abbildung 4-3). Die Analysen zu 18 Monaten sind im Anhang 4-G dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standard Error (Standardfehler)

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 4-33: Verzerrungsaspekte für Tod durch jegliche Ursache – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HOPE-B	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention-to-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene multizentrische, multinationale Phase III Studie, die Endpunkterheber waren entsprechend nicht verblindet.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HOPE-B

In der Studie HOPE-B verstarb einer von 54 Patienten (1,9 %) im Alter von 77 Jahren, 464 Tage (ca. 15 Monate) nach der Anwendung von EtranaDez im weiteren Studienverlauf. Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit der Behandlung, sondern war Folge eines kardiogenen Schocks nach einer bakteriellen Harnwegsinfektion, bei kardialen Vorerkrankungen. Insgesamt zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der FIX-Routineprophylaxe und der Anwendung von EtranaDez hinsichtlich des Risikos zu versterben.

Tabelle 4-34: Anzahl Todesfälle – Studie HOPE-B

Sicherheit	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe	
N	54	54	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
			RR	OR
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24, n (%)	0 (0)	1 (1,9)	2 [0,28; 14,20] 0,498	3 [0,12; 73,65] 0,511
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24, n (%)	0 (0)	1 (1,9)	2 [0,28; 14,20] 0,498	3 [0,12; 73,65] 0,511
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds				

Sicherheit	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	54	54	RR	OR
Ratio; RR: Relatives Risiko				

Supportive Evidenz

Im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen sich die Ergebnisse der HOPE-B, da im Rahmen der Zulassungsstudie von IDELVION® kein Patient verstorben ist. Auch die Daten der Phase IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez unterstreichen die Ergebnisse der Studie HOPE-B, da hier im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren ebenfalls keine Todesfälle aufgetreten sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.2 Morbidität – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.3.2.1 Blutungsereignisse

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Blutungsereignissen

Studie	Operationalisierung
HOPE-B	Die Patienten erfassten Informationen zu Blutungsereignissen vom Screening bis zum Ende der Post-Treatment Phase (12 Monate nach EtranaDez-Behandlung) in einem e-Diary und führten die Erhebung im Anschluss in studienspezifischen Papiertagebüchern fort. Wenn ein Patient nicht in der Lage war, die Eintragung im e-Diary vorzunehmen, konnte das Studienpersonal die Informationen im eCRF erfassen, sofern der Patient ausreichende Angaben zur Verfügung stellte. Die Prüfärzte bestätigten die Einträge aus dem e-Diary so bald wie möglich innerhalb von 72 Stunden. Der Zeitraum zwischen Screening und dem Beginn der Lead-In Phase diente als Trainingsphase, nach der eventuelle Probleme bei der Erfassung von e-Diary Daten vom Studienpersonal mit dem Patienten überprüft und bewertet wurden. Das e-Diary enthielt Fragen zu den folgenden Themen: • Datum und Uhrzeit des Beginns der Blutungsepisode (Start und Stopp) • Lokalisation und Art der Blutungsepisode • Umstände der Blutungsepisode: spontan, traumatisch, medizinisch/zahnärztlich/andere Verfahren, unbekannte Ursache • Lokalisation der Blutung • Blutungsart (Gelenkblutung, Muskelblutung, innere Blutung, oberflächliche Blutung) • Mit der Blutungsepisode assoziierte Symptome • Blutungsschwere • Durchgeführte Tests • Behandlung der Blutungsepisode mit FIX und Ansprechen auf diese Behandlung • Andere Behandlung als FIX (z. B. Schmerzmedikation, Erholung) **Hauptanalysen** Es werden die folgenden Endpunkte dargestellt: Blutungen • Annualisierte Blutungsrate • Blutungsepisoden nach Blutungsschwere • Blutungsepisoden mit Behandlung bzw. ohne Behandlung mit FIX-Präparaten • Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) • Spontane Blutungsepisoden • Traumatische Blutungsepisoden Gelenkblutungen • Gelenkblutungsepisoden • Neu auftretende Zielgelenke • zur Auflösung von bestehenden Zielgelenken Es wird der Anteil an Patienten mit Ereignis, die annualisierte Blutungsrate, der Anteil an Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“), die Rate an spontanen, traumatischen und Gelenkblutungsepisoden, die Rate an neu auftretenden Zielgelenken und die Zeit bis zur Auflösung von bestehenden Zielgelenken berichtet. Zielgelenke wurden definiert als drei oder mehr spontane Blutungsepisoden in einem einzelnen Gelenk innerhalb eines zusammenhängenden 6-Monats-Zeitraums vor der Verabreichung von

Studie	Operationalisierung
	EtranaDez, welche zum Zeitpunkt der Verabreichung von EtranaDez nicht aufgelöst waren. Identifizierte Zielgelenke mit ≤ zwei spontanen Blutungsepisoden innerhalb eines zusammenhängenden 12-Monats-Zeitraum wurden als aufgelöst betrachtet. **Sensitivitätsanalysen** Im Anhang 4-G werden die folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargestellt: PP-Population • Annualisierte Blutungsrate FAS-Population • Annualisierte Blutungsrate unabhängig von FIX-Verwendung während der Post-Treatment Phase • Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit exogenem FIX behandelte Blutungen • Patientenspezifische annualisierte Blutungsrate • Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich neue und bestätigte Blutungen • Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit exogenem FIX behandelte neue und bestätigte Blutungen • Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit einer systemischen Kortikosteroid Exposition kontaminierte Zeiträume **Datenschnitte** Die Analysen werden für die Lead-In Phase (6 Monate vor EtranaDez-Behandlung) und für die Langzeit-Follow-Up Phase zu 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung dargestellt (siehe Studiendesign, Abbildung 4-3). Die Analysen zu 18 Monaten sind im Anhang 4-G dargestellt.
eCRF: Electronic Case Report Form (elektronisches Fallberichtsformular); e-Diary: Electronic Diary (elektronisches Tagebuch); FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; PP: Per Protocol	

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 4-36: Verzerrungsaspekte für Blutungsereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HOPE-B	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention-to-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene multizentrische, multinationale Phase III Studie, die Endpunkterheber waren entsprechend nicht verblindet.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HOPE-B

Für den Zeitraum nach Anwendung von EtranaDez von Monat 0 – 24 zeigte sich eine dramatische und statistisch signifikante Veränderung der adjustierten ABR (4,00 unter der FIX-Routineprophylaxe vs. 1,04 unter EtranaDez) zugunsten von EtranaDez (Rate Ratio: 0,26; 95 %-KI: [0,18; 0,37]; p < 0,001). Die ABR wird unter EtranaDez um insgesamt 75 % reduziert (Tabelle 4-37). Betrachtet man die Auswertungen der ABR für spezifische Arten von Blutungen (spontane Blutungen [Tabelle 4-43], traumatische Blutungen [Tabelle 4-45] sowie Gelenkblutungen [Tabelle 4-47]) oder bezüglich der Blutungsschwere (Tabelle 4-38) zeigt sich, dass gleichsam alle Arten und Schweregrade von Blutungen in vergleichbarem Maße nach der Anwendung von EtranaDez im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe deutlich und statistisch signifikant abnehmen. Gleiches gilt für die Behandlung von Blutungsepisoden mit FIX-Präparaten: Hier benötigten die Patienten nach der Anwendung von EtranaDez statistisch signifikant seltener eine entsprechende Behandlung ihrer Blutungsepisoden (Rate Ratio: 0,16; 95 %-KI: [0,10; 0,27]; p < 0,0001) (Tabelle 4-39).

Insgesamt wiesen unter EtranaDez zu Monat 24 (Beobachtungszeitraum ab Monat 0) 23 Patienten (44 %) absolute Blutungsfreiheit („Zero Bleeder“) auf. Unter FIX-Routineprophylaxe erreichten dies nur 13 Patienten (25 %). Betrachtet man den identen Datenschnitt mit Start der Beobachtung ab Monat 7 (Auswertung gemäß CSR) zeigt sich hier ein noch höherer Anteil an „Zero Bleedern“ unter EtranaDez von 27 Patienten (52 %). Beide Vergleiche waren statistisch signifikant (RR: 2,429; 95 %-KI: [1,007; 5,856]; p = 0,048 bzw. RR: 2,077; 95 %-KI: [1,194; 3,613]; p = 0,010).

Hinsichtlich der Auswertung von neu auftretenden Zielgelenken sowie der Auflösung von bestehenden Zielgelenken liegen in beiden Behandlungsgruppen nur äußerst wenige Ergebnisse vor, so dass hier eine statistische Analyse nicht möglich ist. Insgesamt kann aber festgehalten werden, dass unter EtranaDez keine neuen Zielgelenke aufgetreten sind und sich bestehende Zielgelenke nach der Behandlung mit EtranaDez aufgelöst haben.

Tabelle 4-37: Annualisierte Blutungsrate – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate (Monat 0 – 24)			
n (%)	39 (75,0)	29 (55,8)	0,26 [0,18; 0,37] < 0,001
n'	129	97	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,03	0,99	
Adjustierte ABR [1]	4,00 [3]	1,04	
95 %-KI	3,03; 5,28	0,67; 1,61	
Annualisierte Blutungsrate (Monat 7 – 24)			
n (%)	39 (75,0)	25 (48,1)	0,24 [0,16; 0,36] < 0,001
n‘	129	68	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,03	0,91	
Adjustierte ABR [1]	4,00 [3]	0,95	
95 %-KI	3,03; 5,28	0,58; 1,55	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-38: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr mild; mild; moderat; schwer; sehr schwer) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr mild) (Monat 0 – 24)			
n (%)	15 (28,8)	16 (30,8)	0,26 [0,13; 0,52] < 0,0001
n'	25	20	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,78	0,20	
Adjustierte ABR [1]	0,79 [3]	0,21	
95 %-KI	0,45; 1,38	0,13; 0,32	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (mild) (Monat 0 – 24)			
n (%)	20 (38,5)	11 (21,2)	0,16 [0,08; 0,33] < 0,0001
n'	40	19	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,25	0,19	
Adjustierte ABR [1]	1,22 [3]	0,20	
95 %-KI	0,78; 1,93	0,10; 0,39	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (moderat) (Monat 0 – 24)			
n (%)	23 (44,2)	17 (32,7)	0,27 [0,16; 0,46] < 0,0001
n'	46	37	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,44	0,38	
Adjustierte ABR [1]	1,44 [3]	0,40	
95 %-KI	0,96; 2,15	0,23; 0,69	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (schwer) (Monat 0 – 24)			
n (%)	10 (19,2)	12 (23,1)	0,43 [0,20; 0,90] 0,0125
n‘	14	18	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,44	0,18	
Adjustierte ABR [1]	0,44 [3]	0,19	
95 %-KI	0,24; 0,84	0,11; 0,32	

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr schwer) (Monat 0 – 24)			
n (%)	3 (5,8)	2 (3,8)	0,16 [0,03, 1,03] 0,0267
n‘	4	2	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,12	0,02	
Adjustierte ABR [1]	0,13 [3]	0,02	
95 %-KI	0,04; 0,40	0,01; 0,08	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr mild) (Monat 7 – 24)			
n (%)	15 (28,8)	10 (19,2)	0,23 [0,09; 0,55] 0,0005
n‘	25	13	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,78	0,17	
Adjustierte ABR [1]	0,79 [3]	0,18	
95 %-KI	0,45; 1,38	0,10; 0,33	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (mild) (Monat 7 – 24)			
n (%)	20 (38,5)	8 (15,4)	0,13 [0,06; 0,29] < 0,0001
n‘	40	12	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,25	0,16	
Adjustierte ABR [1]	1,22 [3]	0,16	
95 %-KI	0,78; 1,93	0,08; 0,33	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (moderat) (Monat 7 – 24)			
n (%)	23 (44,2)	12 (23,1)	0,26 [0,14; 0,47] < 0,0001
n‘	46	26	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,44	0,35	
Adjustierte ABR [1]	1,44 [3]	0,37	
95 %-KI	0,96; 2,15	0,18; 0,73	

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (schwer) (Monat 7 – 24)			
n (%)	10 (19,2)	11 (21,2)	0,43 [0,19; 0,96] 0,0193
n‘	14	14	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,44	0,19	
Adjustierte ABR [1]	0,44 [3]	0,19	
95 %-KI	0,24; 0,84	0,11; 0,34	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr schwer) (Monat 7 – 24)			
n (%)	3 (5,8)	2 (3,8)	0,21 [0,03; 1,34] 0,0500
n‘	4	2	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,12	0,03	
Adjustierte ABR [1]	0,13 [3]	0,03	
95 %-KI	0,04; 0,40	0,01; 0,10	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-39: Annualisierte Blutungsrate: Behandlung der Blutungsepisode mit/ohne FIX-Präparaten – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Mit FIX-Präparaten behandelte Blutungen (Monat 0 – 24)			
n (%)	36 (69,2)	19 (36,5)	0,16 [0,10; 0,27] < 0,0001
n'	111	52	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,46	0,53	
Adjustierte ABR [1]	3,45 [3]	0,56	
95 %-KI	2,64; 4,50	0,33; 0,96	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungen ohne Behandlung mit FIX-Präparaten (Monat 0 – 24)			
n (%)	10 (19,2)	21 (40,4)	0,82 [0,48; 1,40] 0,2349
n'	18	45	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,56	0,46	
Adjustierte ABR [1]	0,56 [3]	0,47	
95 %-KI	0,25; 1,26	0,25; 0,90	
Annualisierte Blutungsrate: Mit FIX-Präparaten behandelte Blutungen (Monat 7 – 24)			
n (%)	36 (69,2)	17 (32,7)	0,15 [0,09; 0,26] < 0,0001
n'	111	37	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,46	0,50	
Adjustierte ABR [1]	3,45 [3]	0,52	
95 %-KI	2,64; 4,50	0,30; 0,90	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungen ohne Behandlung mit FIX-Präparaten (Monat 7 – 24)			
n (%)	10 (19,2)	15 (28,8)	0,76 [0,43; 1,33] 0,1677
n‘	18	31	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,56	0,42	
Adjustierte ABR [1]	0,56 [3]	0,43	
95 %-KI	0,25; 1,26	0,19; 0,93	

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**52**	**52**	**-**

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-40: Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Anzahl Patienten mit Blutungsepisoden		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24, n (%)	39 (75,0)	29 (55,8)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	111 (86,0)	52 (53,6)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	18 (14,0)	45 (46,4)
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24, n (%)	39 (75,0)	25 (48,1)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	111 (86,0)	37 (54,4)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	18 (14,0)	31 (45,6)

FIX: Gerinnungsfaktor IX; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden

Tabelle 4-41: Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	FIX-Routine-prophylaxe [1]	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) (zu Monat 24, Beobachtungszeitraum ab Monat 0)				
Ja, n (%) Nein, n (%)	13 (25) 39 (75)	23 (44) 29 (56)	2,429 [1,007; 5,856] 0,048	1,769 [1,015; 3,083] 0,044
Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) (zu Monat 24, Beobachtungszeitraum ab Monat 7)				
Ja, n (%) Nein, n (%)	13 (25) 39 (75)	27 (52) 25 (48)	2,077 [1,194; 3,613] 0,010	3,000 [1,275; 7,057] 0,012

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-42: Spontane Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Anzahl Patienten mit spontanen Blutungsepisoden		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24, n (%)	23 (44,2)	13 (25,0)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	111 (86,0)	52 (53,6)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	18 (14,0)	45 (46,4)
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24, n (%)	23 (44,2)	9 (17,3)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	111 (86,0)	37 (54,4)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	18 (14,0)	31 (45,6)
Spontane Blutungsepisoden pro Patient		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24		
MW (SD)	0,9 (1,4)	0,5 (0,9)
[Min; Max]	[0; 7]	[0; 4]
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24		
MW (SD)	0,9 (1,4)	0,3 (0,6)
[Min; Max]	[0; 7]	[0; 3]

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-43: Annualisierte Blutungsrate: Spontane Blutungen – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **Rate Ratio [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Spontane Blutungen (Monat 0 – 24)			
n (%)	23 (44,2)	13 (25,0)	0,18 [0,11; 0,31] < 0,0001
n'	45	24	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,40	0,25	
Adjustierte ABR [1]	1,39 [3]	0,25	
95 %-KI	0,91; 2,12	0,15; 0,43	
Annualisierte Blutungsrate: Spontane Blutungen (Monat 7 – 24)			
n (%)	23 (44,2)	9 (17,3)	0,13 [0,07; 0,23] < 0,0001
n'	45	13	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,40	0,17	
Adjustierte ABR [1]	1,39 [3]	0,18	
95 %-KI	0,91; 2,12	0,09; 0,35	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-44: Traumatische Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Anzahl Patienten mit traumatischen Blutungsepisoden		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24, n (%)	29 (55,8)	23 (44,2)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	58 (82,9)	24 (42,1)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	12 (17,1)	33 (57,9)
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24, n (%)	29 (55,8)	18 (34,6)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	58 (82,9)	17 (39,5)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	12 (17,1)	26 (60,5)
Traumatische Blutungsepisoden pro Patient		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24		
MW (SD)	1,3 (1,8)	1,1 (2,3)
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 15]
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24		
MW (SD)	1,3 (1,8)	0,8 (1,9)
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 12]

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-45: Annualisierte Blutungsrate: Traumatische Blutungen – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **Rate Ratio [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Traumatische Blutungen (Monat 0 – 24)			
n (%)	29 (55,8)	23 (44,2)	0,27 [0,18; 0,42] < 0,0001
n'	70	57	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	2,18	0,58	
Adjustierte ABR [1]	2,17 [3]	0,60	
95 %-KI	1,47; 3,20	0,34; 1,07	

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **Rate Ratio [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Traumatische Blutungen (Monat 7 – 24)			
n (%)	29 (55,8)	18 (34,6)	0,28 [0,17; 0,45] < 0,0001
n'	70	43	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	2,18	0,58	
Adjustierte ABR [1]	2,17 [3]	0,60	
95 %-KI	1,47; 3,20	0,32; 1,11	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-46: Gelenkblutungsepisoden– Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Anzahl Patienten mit Gelenkblutungsepisoden		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24, n (%)	31 (59,6)	16 (30,8)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	65 (90,3)	24 (77,4)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	7 (9,7)	7 (22,6)
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24, n (%)	31 (59,6)	13 (25,0)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	65 (90,3)	17 (81,0)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	7 (9,7)	4 (19,0)
Gelenkblutungsepisoden pro Patient		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24		
MW (SD)	1,4 (1,7)	0,6 (1,2)
[Min; Max]	[0; 7]	[0; 6]
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24		
MW (SD)	1,4 (1,7)	0,4 (0,9)
[Min; Max]	[0; 7]	[0; 5]

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-47: Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **Rate Ratio [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen (Monat 0 – 24)			
n (%)	31 (59,6)	16 (30,8)	0,15 [0,09; 0,26] < 0,0001
n'	72	31	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	97,57	
Nicht-adjustierte ABR [2]	2,25	0,32	
Adjustierte ABR [1]	2,20 [3]	0,33	
95 %-KI	1,61, 3,01	0,19; 0,57	

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen (Monat 7 – 24)			
n (%)	31 (59,6)	13 (25,0)	0,13 [0,07; 0,24] < 0,0001
n'	72	21	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	2,25	0,28	
Adjustierte ABR [1]	2,20 [3]	0,29	
95 %-KI	1,61, 3,01	0,16; 0,53	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-48: Neu auftretende Zielgelenke – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Anzahl und Inzidenzrate für Patienten mit neu auftretenden Zielgelenken		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24, n (%)	2 (3,8)	0
Neu auftretende Zielgelenke; n'	2	0
Neu auftretende Zielgelenke: behandelt; n' (%)	0	0
Neu auftretende Zielgelenke: unbehandelt; n' (%)	2 (100,0)	0
Pt-J. für neu auftretende Zielgelenke	32,00	97,6
I/Pt-J. [1]	0,06	0,00
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24, n (%)	2 (3,8)	0
Neu auftretende Zielgelenke; n'	2	0
Neu auftretende Zielgelenke: behandelt; n' (%)	0	0
Neu auftretende Zielgelenke: unbehandelt; n' (%)	2 (100,0)	0

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Pt-J. für neu auftretende Zielgelenke	32,00	74,6
I/Pt-J. [1]	0,06	0,00
Neu auftretende Zielgelenke pro Patient		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 24		
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[0; 1]	0,0
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 24		
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[0; 1]	0,0
FIX: Gerinnungsfaktor IX; I: Inzidenzrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der neu auftretenden Zielgelenke; Pt-J.: Patienten-Jahre [1] Die Inzidenzraten wurden pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der neu auftretenden Zielgelenke / Zeit unter Risiko [Jahre] berechnet.		

Tabelle 4-49: Auflösung von bestehenden Zielgelenken – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	EtranaDez	
N	**52**	**52**
Auflösung von bestehenden Zielgelenken (Monat 0 – 24)		
N'	2	2
n (%)	2 (100,0)	2 (100,0)
Auflösung von bestehenden Zielgelenken (Monat 7 – 24)		
N'	1	1
n (%)	1 (100,0)	1 (100,0)
mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; N': Anzahl der bestehenden Zielgelenke (ungeachtet des Patienten); n: Anzahl Ereignisse		

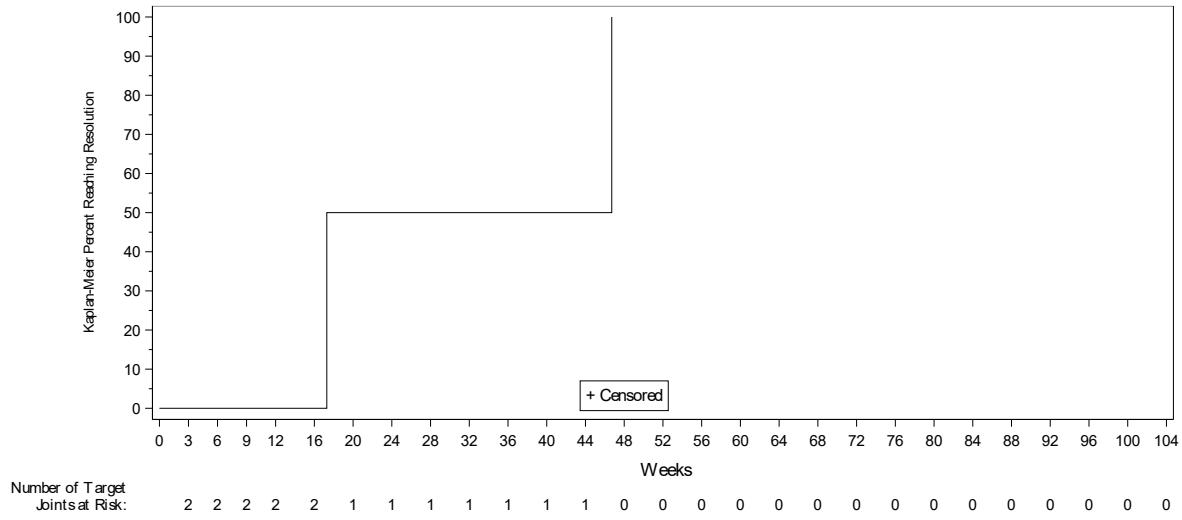

Abbildung 4-4: Zeit bis zur Auflösung von bestehenden Zielgelenken (Post-Treatment Phase; Monat 0 – 24) – Studie HOPE-B

Supportive Evidenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen die Ergebnisse der Studie HOPE-B [12]. Es liegen Daten für die folgenden Endpunkte vor: ABR, ABR für spontane Blutungen, ABR für Gelenkblutungen sowie den Anteil an „Zero Bleedern“. Die jeweilige ABR und der Anteil an „Zero Bleedern“ bezieht sich auf neue bestätigte Blutungen, die eine FIX-Therapie benötigen, bzw. deren Vermeidung, da diese Definition der in der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® entspricht. Im Rahmen der Studie HOPE-B wurden diese Daten als Sensitivitätsanalyse erhoben.

Für die ABR zeigt sich in der gematchten Analyse ein statistisch signifikanter und dramatischer Effekt zugunsten von EtranaDez. Während die ABR in der Studie HOPE-B 0,38 betrug, lag sie in der Studie PROLONG-9FP bei 1,59. Daraus ergibt sich ein Rate Ratio von 0,24 (95 %-KI: [0,12; 0,45]) und ein statistisch signifikanter p-Wert von < 0,0001. Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch für die ABR für spontane Blutungen (0,08 vs. 0,79; Rate Ratio: 0,10; 95 %-KI: [0,04; 0,29]; p < 0,0001) sowie für die ABR für Gelenkblutungen (0,14 vs. 1,24; Rate Ratio: 0,11; 95 %-KI: [0,04; 0,29]; p < 0,0001).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient Blutungsfreiheit aufweist, beträgt für die gematchte Analyse 0,725 unter EtranaDez und 0,179 unter IDELVION®. Daraus ergibt sich ein OR von 12,16 (95 %-KI: [3,86; 38,24]) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von < 0,0001. Auch hier bestätigt sich der dramatische Effekt von EtranaDez.

Die im Rahmen der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez beobachtete ABR lag bei 0,22 und bewegte sich somit noch unterhalb der ABR der Studie HOPE-B. Von den drei in die Studie eingeschlossenen Patienten wies nur einer im Beobachtungszeitraum Blutungsepisoden auf. Bei diesem Patienten traten insgesamt zwei Blutungsepisoden der unteren Beinmuskulatur auf: eine sehr milde und spontane Blutungsepisode sowie eine traumatische Blutungsepisode. Beide wurden mit On-Demand FIX-Therapie behandelt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.2.2 FIX-Aktivität

Tabelle 4-50: Operationalisierung von FIX-Aktivität

Studie	Operationalisierung
HOPE-B	Für die Analyse der endogenen FIX-Aktivität und des FIX-Proteinspiegels wurden die Ergebnisse des Zentrallabors verwendet. Die Blutproben wurden jeweils zu einem Zeitpunkt genommen, an dem das Erreichen des Talspiegels der FIX-Aktivität für den Patienten erwartet wurde. Für Patienten mit kontinuierlicher Routineprophylaxe wurden die Studienvisiten so gelegt, dass sie am selben Tag wie die Verabreichung der Routineprophylaxe stattfanden. Die Blutentnahme erfolgte zu diesen Studienvisiten jeweils direkt vor der Verabreichung der Routineprophylaxe. Für den Fall, dass ein Patient eine zusätzliche Behandlung mit FIX-Ersatztherapie benötigte, konnten die Studienvisiten verschoben werden (innerhalb der für die Studienvisiten vorgesehenen Zeitfenster). Die FIX-Aktivität wurde mit einem aPTT-basierten „Einstufen-Assay“ und einem chromogenen Assay erhoben. **Hauptanalysen** Es werden die folgenden Analysen dargestellt: • FIX-Aktivität • FIX-Proteinspiegel Es werden die FIX-Aktivität, die FIX-Aktivität für Patienten mit und ohne Anti-AAV5 neutralisierende Antikörper und der FIX-Proteinspiegel dargestellt. **Sensitivitätsanalysen** Im Anhang 4-G werden die folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargestellt: PP-Population • Unkontaminierte FIX-Aktivität gemäß Zentrallabor FAS-Population • Unkontaminierte FIX-Aktivität gemäß Zentrallabor mit Imputation (LOCF) fehlender Werte • Veränderung der unkontaminierten FIX-Aktivität gemäß Zentrallabor (aPTT „Einstufen-Assay“ basiert) • Unkontaminierte FIX-Aktivität gemäß Zentrallabor unter Ausschluss von Patienten ohne unkontaminierte Werte • FIX-Aktivität gemäß Zentrallabor unter Ausschluss von durch systemische Kortikosteroid-Exposition kontaminierten Werten • Unkontaminierte FIX-Aktivität gemäß Zentrallabor unter Anwendung der alternativen FIX-Kontaminationsregel (10-Tage Datum/Zeit-basierte Regel) **Datenschnitte** Die Analysen werden für die Lead-In Phase (6 Monate vor EtranaDez-Behandlung) und für die Langzeit-Follow-Up Phase zu 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung dargestellt (siehe Studiendesign, Abbildung 4-3). Die Analysen zu 18 Monaten sind im Anhang 4-G dargestellt.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; LOCF: Last Observation Carried Forward; PP: Per Protocol

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 4-51: Verzerrungsaspekte für FIX-Aktivität – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HOPE-B	Nein	Ja	Ja	Ja
FIX: Gerinnungsfaktor IX; ITT: Intention-to-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene multizentrische, multinationale Phase III Studie, die Endpunkterheber waren entsprechend nicht verblindet.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HOPE-B

Im Vergleich zum Wert für die FIX-Aktivität zu Baseline (d. h. unmittelbar vor der Anwendung von EtranaDez), der mit einem Mittelwert von 1,19 % eindeutig zeigt, dass es sich bei der Studienpopulation um Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B handelt, steigt die FIX-Aktivität rasch, deutlich und statistisch signifikant an und blieb bislang 24 Monate nach EtranaDez-Gabe stabil. Der LS MW beträgt zu Monat 24 für die Veränderung gegenüber Baseline 35,06 % (absolute Veränderung) (95 %-KI: [30,63; 39,48]), der statistisch signifikant ist ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse zeigen deutlich die anhaltende Wiederaufnahme der endogenen FIX-Produktion nach der Anwendung von EtranaDez. Diese ist dabei unabhängig vom Vorhandensein von Anti-AAV5 Antikörpern in der mITT. Hierbei ist anzumerken, dass alle Patienten der mITT einen der Fachinformation entsprechenden Titer von < 678 aufwiesen. Der aus der mITT ausgeschlossene Patient, der einen Titer von 3212 aufwies, war auch nach der Gabe von EtranaDez auf die FIX-Langzeitprophylaxe angewiesen. Die ebenfalls durchgeführten Analysen zum FIX-Proteinspiegel bestätigten die Analysen der FIX-Aktivität.

Tabelle 4-52: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B

mITT	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **LS MW** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**-**
Baseline [1]		
n/N	52/52	
MW (SD)	1,19 (0,40)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 24)		
n/N	52/52	LS MW 35,06 [30,63; 39,48] < 0,0001
MW (SD)	35,06 (19,09)	
Median	32,85	
[Min; Max]	[3,7; 98,2]	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-53: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez (Patienten mit Anti-AAV5 neutralisierenden Antikörpern) – Studie HOPE-B

mITT	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **LS MW** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	
Baseline [1]		
n/N	19/52	
MW (SD)	1,26 (0,45)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 24)		
n/N	19/52	LS MW 30,99 [23,43; 38,56] < 0,0001
MW (SD)	30,99 (18,59)	
Median	32,50	
[Min; Max]	[6,5; 87,3]	

mITT	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **LS MW** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung) [1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.		

Tabelle 4-54: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez (Patienten ohne Anti-AAV5 neutralisierende Antikörper) – Studie HOPE-B

mITT	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **LS MW** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	
Baseline [1]		
n/N	33/52	
MW (SD)	1,15 (0,36)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 24)		
n/N	33/52	LS MW 37,40 [31,71; 43,08] < 0,0001
MW (SD)	37,40 (19,27)	
Median	34,40	
[Min; Max]	[3,7; 98,2]	
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung) [1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.		

Tabelle 4-55: FIX-Proteinspiegel nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	**EtranaDez**
N	**52**
FIX-Proteinspiegel (Monat 24)	
n/N (%)	52/52 (100)
MW (SD)	21,86 (34,72)
Median	4,92
[Min; Max]	[0,6; 151,0]

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Supportive Evidenz

Für diesen Endpunkt liegen keine Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich gegenüber IDELVION® vor, da durch eine Behandlung mit FIX-Präparaten keine endogene Produktion von FIX erfolgt [12].

Aus der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez zeigten sich über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 36 Monaten vergleichbare Anstiege der FIX-Aktivität. Im Mittel betrug die FIX-Aktivität zu Monat 36 36,9 % (± 6,51 %) und lag somit deutlich oberhalb der Grenze der milden Hämophilie von 5 %.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.2.3 FIX-Ersatztherapie

Tabelle 4-56: Operationalisierung von FIX-Ersatztherapie

Studie	Operationalisierung
HOPE-B	Die Patienten erfassten Informationen zur Verwendung jeglicher Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit FIX-Ersatztherapie vom Screening bis zum Ende der Post-Treatment Phase (12 Monate nach EtranaDez-Behandlung) in einem e-Diary und führten die Erhebung im Anschluss in studienspezifischen Papiertagebüchern fort. Wenn ein Patient nicht in der Lage war, die Eintragung im e-Diary vorzunehmen, konnte das Studienpersonal die Informationen im eCRF erfassen, sofern der Patient ausreichende Angaben zur Verfügung stellte. Die Prüfärzte bestätigten die Einträge aus dem e-Diary so bald wie möglich innerhalb von 72 Stunden. Der Zeitraum zwischen Screening und dem Beginn der Lead-In Phase diente als Trainingsphase, nach der eventuelle Probleme bei der Erfassung von e-Diary Daten vom Studienpersonal mit dem Patienten überprüft und bewertet wurden. Das e-Diary enthielt Fragen zu den folgenden Themen: • Grund für die Verwendung von FIX (d. h. kontinuierliche Routineprophylaxe, selektive Prävention einer Blutungsepisode [z. B. aufgrund einer anstehenden physischen Aktivität, Sport etc.], Prophylaxe für invasive Prozeduren oder anderes) • Datum und Uhrzeit der FIX-Infusion • Verwendetes FIX-Produkt (registrierter Medikamentenname) • Gesamt-FIX-Dosis (IU) **Hauptanalysen** Es werden die folgenden Endpunkte dargestellt: • Verwendung von FIX-Ersatztherapie • Annualisierter Faktorverbrauch • Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie • Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe Es werden der Anteil an Patienten mit Verwendung von FIX-Ersatztherapie und der Anteil an Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe nach Anwendung von EtranaDez dargestellt. Des Weiteren werden der annualisierte Faktorverbrauch (IU/Jahr) und die annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Infusionen/Jahr) dargestellt. Die Rückkehr zu zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe wurde definiert als „Kontamination“ mit exogenem FIX für mindestens 80 % der Zeit innerhalb eines zusammenhängenden 3-Monats-Zeitraums ab Beginn des Monat 7 der Post-Treatment Phase. **Datenschnitte** Die Analysen werden für die Lead-In Phase (6 Monate vor EtranaDez-Behandlung) und für die Langzeit-Follow-Up Phase zu 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung dargestellt (siehe Studiendesign, Abbildung 4-3). Die Analysen zu 18 Monaten sind im Anhang 4-G dargestellt

eCRF: Electronic Case Report Form (elektronisches Fallberichtsformular); e-Diary: Electronic Diary (elektronisches Tagebuch); FIX: Gerinnungsfaktor IX; IU: International Unit (Internationale Einheit)

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 4-57: Verzerrungsaspekte für FIX-Ersatztherapie – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HOPE-B	Nein	Ja	Ja	Ja

FIX: Gerinnungsfaktor IX; ITT: Intention-to-Treat

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene multizentrische, multinationale Phase III Studie, die Endpunkterheber waren entsprechend nicht verblindet.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HOPE-B

Während definitionsgemäß alle Patienten während der Lead-In Phase eine kontinuierliche Routineprophylaxe mit FIX-Präparaten erhielten, musste keiner der Patienten nach der Anwendung von EtranaDez über einen Zeitraum von 24 Monaten nach dem Absetzen der Routineprophylaxe diese wiederaufnehmen. Dieser deutliche Unterschied bedingt ein RR von 53 (95 %-KI: [7,465; 376,264]) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von < 0,001. Keiner der Patienten weist nach der Anwendung von EtranaDez eine phänotypische schwere oder mittelschwere Hämophilie B mehr auf, welche den Einsatz einer Routineprophylaxe notwendig machen würde. Benötigen Patienten nach der Anwendung von EtranaDez ein FIX-Präparat, so dient dessen Anwendung ausschließlich der Behandlung von Blutungsepisoden oder der Kurzzeitprophylaxe z. B. vor chirurgischen Eingriffen. Dies geht auch aus dem deutlichen Unterschied im annualisierten FIX-Verbrauch zu Monat 24 hervor (Mittelwertunterschied: -255616,4 IU/Jahr; p < 0,0001).

Tabelle 4-58: Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe zu Monat 24				
Ja, n (%) Nein, n (%)	0 (0) 52 (100)	52 (100) 0 (0)	53 [7,465; 376,264] < 0,001	105 [6,481; 1701,026] 0,001
FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-59: Verwendung von FIX-Ersatztherapie (On-Demand oder Routineprophylaxe) – Studie HOPE B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe [1]**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Verwendung von FIX-Ersatztherapie (zu Monat 24, Beobachtungszeitraum ab Monat 0)				
Ja, n (%) Nein, n (%)	52 (100) 0 (0)	39 (75) 13 (25)	0,76 [0,644; 0,885] 0,001	0,04 [0,002; 0,623] 0,022
Verwendung von FIX-Ersatztherapie (zu Monat 24, Beobachtungszeitraum ab Monat 7)				
Ja, n (%) Nein, n (%)	52 (100) 0 (0)	18 (35) 34 (65)	0,36 [0,249; 0,517] < 0,001	0,01 [0,001; 0,236] 0,003
FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko [1] Die Anzahl der Patienten bezieht sich in dieser Studienphase auf die Verwendung der protokollkonformen kontinuierlichen FIX-Ersatztherapie; zusätzlich verabreichte FIX-Ersatztherapien werden für diese Phase nicht benannt.				

Tabelle 4-60: Annualisierter FIX-Verbrauch (IU/Jahr; ohne invasive Verfahren) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe [1]**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MW [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	-
Veränderung gegenüber Baseline des annualisierten FIX-Verbrauchs (IU/Jahr) (Monat 0 – 24)			
n/N (%)	52/52 (100)	52/52 (100)	LS MW -255616,4 [-295959,6; -215273,3] < 0,0001
MW (SD)	262077,3 (149818,0)	6460,8 (11557,4)	
Median	223030,2	3004,1	
[Min; Max]	[83541; 755892]	[0; 70116]	
Veränderung gegenüber Baseline des annualisierten FIX-Verbrauchs (IU/Jahr) (Monat 7 – 24)			
n/N (%)	52/52 (100)	52/52 (100)	LS MW -258394,8 [-299793,3; -216996,4] < 0,0001
MW (SD)	262077,3 (149818,0)	3682,4 (7124,6)	
Median	223030,2	0,0	
[Min; Max]	[83541; 755892]	[0; 27061]	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; IU: International Unit (internationale Einheit); KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-61: Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Infusionen/Jahr; ohne invasive Verfahren) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Monat 0 – 24)			
n (%)	52 (100)	39 (75,0)	0,02 [0,02; 0,03] < 0,0001
n'	2314	160	
Pt-J. für die FIX-Ersatztherapie Infusionen	32,05	102,72	
Nicht-adjustierte AIR [2]	72,20	1,56	
Adjustierte AIR	72,77 [3]	1,56	
95 %-KI	63,59; 83,29	1,04; 2,33	

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Monat 7 – 24)			
n (%)	52 (100)	18 (34,6)	0,01 [0,01; 0,02] < 0,0001
n'	2314	69	
Pt-J. für die FIX-Ersatztherapie Infusionen	32,05	76,67	
Nicht-adjustierte AIR [2]	72,20	0,90	
Adjustierte AIR	72,77 [3]	0,91	
95 %-KI	63,59; 83,29	0,51; 1,60	

AIR: Annualisierte Infusionsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der FIX-Ersatztherapie Infusionen; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte AIR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte annualisierte Infusionsrate wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Infusionen / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Supportive Evidenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen die Ergebnisse der Studie HOPE-B [12]. Es wurde der annualisierte Verbrauch an FIX-Präparaten mit Ausnahme des Einsatzes im Rahmen chirurgischer Eingriffe verglichen. Während nach Behandlung mit EtranaDez im Mittel insgesamt nur 44,35 IU/kg benötigt wurden, benötigten Patienten in der Studie PROLONG-9FP im Mittel 2472,58 IU/kg. Der Mittelwertunterschied betrug -2428,24 IU/kg (95 %-KI: [-2602,33; -2254,15) und war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Patienten nach Behandlung mit EtranaDez und der Wiederherstellung der endogenen FIX-Produktion die Langzeitprophylaxe absetzen konnten.

In der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez zeigte sich ebenfalls eine deutliche Abnahme des Verbrauchs an exogenem FIX: Nach Absetzen der Langzeitprophylaxe benötigte nur ein Patient, der zwei Blutungsepisoden aufwies und sich insgesamt zwei elektiven chirurgischen Eingriffen unterzogen hatte, On-Demand ein FIX-Präparat. Bis zum letzten Datenschnitt zu Monat 36 musste bisher kein Patient die Langzeitprophylaxe mit

FIX-Präparaten wiederaufnehmen. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Studie diejenigen der Studie HOPE-B.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.2.4 EQ-5D VAS

Tabelle 4-62: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
HOPE-B	Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Die VAS bildet eine 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) ab. Die Patienten schätzten ihren Gesundheitszustand unter Anweisung des Studienpersonals zum Screening (Visite S), zu Visite L3 und der finalen Visite der Lead-In Phase (Visite L-Final) sowie zu Monat 6 (Visite F15) und Monat 12 (Visite F-Final) der Post-Treatment Phase ein. Für die Langzeit-Follow-Up Phase erfolgte die Erhebung einmal jährlich, beginnend zu Monat 24 nach EtranaDez-Behandlung. **Hauptanalysen** Es werden Responderanalysen für die Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS mit einer MCID von 15 % der Skalenspannweite in Übereinstimmung mit dem Methodenpapier des IQWiG vorgelegt [5]. **Ergänzende Analysen** Im Anhang 4-G werden die Veränderungen von Baseline für die EQ-5D VAS dargestellt. **Datenschnitte** Die Analysen werden für die Lead-In Phase (6 Monate vor EtranaDez-Behandlung) und für die Langzeit-Follow-Up Phase zu 12 Monaten und zu 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung dargestellt (siehe Studiendesign, Abbildung 4-3).

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MCID: Minimal Clinical Important Difference; VAS: Visuelle Analogskala

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 4-63: Verzerrungsaspekte für EQ-5D VAS – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HOPE-B	Nein	Ja	Ja	Ja

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; VAS: Visuelle Analogskala

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene multizentrische, multinationale Phase III Studie, die Endpunkterheber waren entsprechend nicht verblindet.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HOPE-B

Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Monat 24. Dies ist ggf. darauf zurückzuführen, dass die EQ-5D VAS als generisches Messinstrument keine hinreichende Sensitivität aufweist, um relevante Veränderungen im Rahmen der MCID von 15 % gemäß dem Methodenpapier des IQWiG bei der hier vorliegenden Patientenpopulation messen zu können.

Tabelle 4-64: Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores (15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
EQ-5D VAS-Score Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	1,40 [0,44; 4,41] 0,5637	1,40 [0,44; 4,41] 0,5637
Ja, n (%)	5 (9,6)	7 (14,6)		
EQ-5D VAS-Score Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	49	1,00 [0,29; 3,45] 1,0000	1,00 [0,29; 3,45] 1,0000
Ja, n (%)	5 (9,6)	5 (10,2)		

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-65: Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
EQ-5D VAS-Score Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	0,50 [0,05; 5,51] 0,5637	0,50 [0,05; 5,51] 0,5637
Ja, n (%)	2 (3,9)	1 (2,1)		
EQ-5D VAS-Score Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	49	0,50 [0,05; 5,51] 0,5637	0,50 [0,05; 5,51] 0,5637
Ja, n (%)	2 (3,9)	1 (2,0)		

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala

Supportive Evidenz

Da dieser Endpunkt im Rahmen der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® nicht erhoben wurde, liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Für die Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez liegt keine Responderanalyse vor. Die erhobenen Daten zeigen jedoch für alle drei Patienten einen guten Gesundheitszustand mit Werten von > 90 für die EQ-5D VAS auf. Einer der drei Patienten wies zwischenzeitlich aufgrund gesundheitlicher Probleme (Hüftgelenkserkrankung mit sich anschließenden Operationen) schlechtere Werte auf, die sich jedoch vollständig wieder auf das Ausgangsniveau erholten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.3 Lebensqualität – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.3.3.1 Hem-A-QoL

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Hem-A-QoL

Studie	Operationalisierung
HOPE-B	Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der Hem-A-QoL verwendet. Der Hem-A-QoL ist ein spezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie. Der Fragebogen besteht aus 46 Items, die sich auf 10 Bereiche beziehen (körperliche Gesundheit, Gefühle, Einstellung [zu sich selbst], Sport und Freizeit, Arbeit und Schule, Zurechtkommen mit Hämophilie, Behandlung, Zukunft, Familienplanung, Beziehungen oder Partnerschaft) sowie einem Gesamtscore (Skalenspannweite 0 bis 100 Punkte). Die Antwortmöglichkeiten für jede Frage umfassten „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“. Niedrigere Werte des Hem-A-QoL stehen dabei für eine bessere Lebensqualität und höhere Scores für eine schlechtere Lebensqualität. Die nachfolgenden Fragen stellen Beispiele aus den einzelnen Bereichen des Hem-A-QoL dar: • Körperliche Gesundheit (5 Items) – In den vergangenen 4 Wochen war Bewegung für mich schmerzhaft. • Gefühle (4 Items) – In den vergangenen 4 Wochen war ich wegen meiner Hämophilie beunruhigt. • Einstellung (5 Items) – In den vergangenen 4 Wochen fühlte ich mich wegen meiner Hämophilie anders als die anderen. • Sport und Freizeit (5 Items) – In den vergangenen 4 Wochen musste ich wegen meiner Hämophilie auf Sportarten verzichten, die ich mag. • Arbeit/Schule (4 Items) – In den vergangenen 4 Wochen waren meine alltäglichen Aufgaben im Beruf/in der Schule durch die Hämophilie gefährdet. • Zurechtkommen mit Hämophilie (3 Items) – In den vergangenen 4 Wochen konnte ich gut einschätzen, ob ich eine Blutung hatte. • Behandlung (8 Items) – In den vergangenen 4 Wochen hatte ich Probleme mit der Form der Einnahme meines Medikamentes. • Zukunft (5 Items) – In der letzten Zeit denke ich, dass es für mich schwierig sein wird, ein normales Leben zu führen. • Familienplanung (4 Items) – In letzter Zeit habe ich Angst, dass ich kein Kind haben kann. • Beziehungen oder Partnerschaft (3 Items) – In der letzten Zeit kann ich wegen meiner Hämophilie keine normale Beziehung haben. Die Patienten füllten den Fragebogen unter Anweisung des Studienpersonals zum Screening (Visite S), zu Visite L3 und der finalen Visite der Lead-In Phase (Visite L-Final) sowie zu Monat 6 (Visite F15) und Monat 12 (Visite F-Final) der Post-Treatment Phase aus. Für die Langzeit-Follow-Up Phase erfolgte die Erhebung einmal jährlich, beginnend zu Monat 24 nach EtranaDez-Behandlung. **Hauptanalysen** Es werden Responderanalysen für die Verbesserung bzw. Verschlechterung des Hem-A-QoL mit einer MCID von 15 % der Skalenspannweite in Übereinstimmung mit dem Methodenpapier des IQWiG vorgelegt [5]. **Ergänzende Analysen** Im Anhang 4-G werden die Veränderungen von Baseline für den Hem-A-QoL dargestellt. **Datenschnitte** Die Analysen werden für die Lead-In Phase (6 Monate vor EtranaDez-Behandlung) und für die Langzeit-Follow-Up Phase zu 12 Monaten und zu 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung

Studie	Operationalisierung
	dargestellt (siehe Studiendesign, Abbildung 4-3).
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitsweisen; MCID: Minimal Clinical Important Difference	

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 4-67: Verzerrungsaspekte für Hem-A-QoL – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HOPE-B	Nein	Ja	Ja	Ja
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; ITT: Intention-to-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene multizentrische, multinationale Phase III Studie, die Endpunkterheber waren entsprechend nicht verblindet.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HOPE-B

Für den Hem-A-QoL sind die Veränderungen des Gesamtscores zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline gering ausgefallen. Es sticht jedoch die Responderanalyse für die Verbesserung der Subskala „Behandlung“ positiv hervor: Hier trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EtranaDez auf. Es zeigten 22 Patienten (47,8 %) eine Response unter EtranaDez, während dies nur bei 11 Patienten (21,2 %) unter der FIX-Routineprophylaxe der Fall war. Das RR von 2,00 (95 %-KI: [1,04; 3,85]) weist einen p-Wert von 0,0343 auf. Dieser statistisch signifikante Unterschied spiegelt die Verbesserung der Wahrnehmung der Behandlung der Hämophilie B mit EtranaDez im Vergleich zur kontinuierlich anzuwendenden Routineprophylaxe wider.

Tabelle 4-68: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Gesamtscore; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Gesamtscore) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	51	46	2,00 [0,60; 6,64] 0,2482	2,00 [0,60; 6,64] 0,2482
Ja, n (%)	4 (7,8)	8 (17,4)		
Hem-A-QoL-Score (Gesamtscore) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	51	44	1,75 [0,51; 5,98] 0,3657	1,75 [0,51; 5,98] 0,3657
Ja, n (%)	4 (7,8)	7 (15,9)		

Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-69: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Gesamtscore; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Gesamtscore) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	51	46	1,00 [0,06; 15,99] 1,0000	1,00 [0,06; 15,99] 1,0000
Ja, n (%)	1 (2,0)	1 (2,2)		
Hem-A-QoL-Score (Gesamtscore) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	51	44	1,00 [0,06; 15,99] 1,0000	1,00 [0,06; 15,99] 1,0000
Ja, n (%)	1 (2,0)	1 (2,3)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-70: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: körperliche Gesundheit; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (körperliche Gesundheit) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	1,50 [0,80; 2,80] 0,2008	1,75 [0,73; 4,17] 0,2008
Ja, n (%)	14 (26,9)	18 (37,5)		
Hem-A-QoL-Score (körperliche Gesundheit) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	0,93 [0,46; 1,86] 0,8348	0,92 [0,40; 2,08] 0,8348
Ja, n (%)	14 (26,9)	13 (27,7)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-71: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: körperliche Gesundheit; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (körperliche Gesundheit) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	1,67 [0,40; 6,97] 0,4795	1,67 [0,40; 6,97] 0,4795
Ja, n (%)	3 (5,8)	5 (10,4)		
Hem-A-QoL-Score (körperliche Gesundheit) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	3,00 [0,81; 11,08] 0,0833	3,00 [0,81; 11,08] 0,0833
Ja, n (%)	3 (5,8)	9 (19,2)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-72: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Gefühle; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Gefühle) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	2,13 [1,06; 4,25] 0,0290	3,25 [1,06; 9,97] 0,0290
Ja, n (%)	9 (17,3)	17 (35,4)		
Hem-A-QoL-Score (Gefühle) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	1,44 [0,70; 2,98] 0,3173	1,67 [0,61; 4,59] 0,3173
Ja, n (%)	9 (17,3)	13 (27,7)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-73: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Gefühle; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Gefühle) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	0,17 [0,02; 1,38] 0,0588	0,17 [0,02; 1,38] 0,0588
Ja, n (%)	6 (11,5)	1 (2,1)		
Hem-A-QoL-Score (Gefühle) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	0,20 [0,02; 1,71] 0,1025	0,20 [0,02; 1,71] 0,1025
Ja, n (%)	6 (11,5)	1 (2,1)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-74: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Einstellung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Einstellung) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	1,08 [0,57; 2,03] 0,8185	1,11 [0,45; 2,73] 0,8185
Ja, n (%)	13 (25,0)	14 (29,2)		
Hem-A-QoL-Score (Einstellung) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	1,17 [0,57; 2,37] 0,6698	1,20 [0,52; 2,78] 0,6698
Ja, n (%)	13 (25,0)	14 (29,8)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-75: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Einstellung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Einstellung) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	1,00 [0,35; 2,85] 1,0000	1,00 [0,35; 2,85] 1,0000
Ja, n (%)	8 (15,4)	7 (14,6)		
Hem-A-QoL-Score (Einstellung) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	1,25 [0,49; 3,17] 0,6374	1,25 [0,49; 3,17] 0,6374
Ja, n (%)	8 (15,4)	10 (21,3)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-76: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Sport und Freizeit; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Sport und Freizeit) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	45	1,00 [0,48; 2,10] 1,0000	1,00 [0,48; 2,10] 1,0000
Ja, n (%)	16 (30,8)	14 (31,1)		
Hem-A-QoL-Score (Sport und Freizeit) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	1,14 [0,57; 2,29] 0,7055	1,15 [0,55; 2,42] 0,7055
Ja, n (%)	16 (30,8)	16 (34,0)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-77: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Sport und Freizeit; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Sport und Freizeit) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	45	0,83 [0,41; 1,70] 0,6171	0,78 [0,29; 2,09] 0,6171
Ja, n (%)	14 (26,9)	10 (22,2)		
Hem-A-QoL-Score (Sport und Freizeit) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	0,75 [0,32; 1,78] 0,5127	0,75 [0,32; 1,78] 0,5127
Ja, n (%)	14 (26,9)	9 (19,2)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-78: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Arbeit/Schule; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Arbeit/Schule) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	45	41	1,75 [0,51; 5,98] 0,3657	1,75 [0,51; 5,98] 0,3657
Ja, n (%)	5 (11,1)	7 (17,1)		
Hem-A-QoL-Score (Arbeit/Schule) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	45	37	1,50 [0,48; 4,65] 0,4795	1,67 [0,40; 6,97] 0,4795
Ja, n (%)	5 (11,1)	6 (16,2)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-79: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Arbeit/Schule; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Arbeit/Schule) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	45	41	0,67 [0,11; 3,99] 0,6547	0,67 [0,11; 3,99] 0,6547
Ja, n (%)	4 (8,9)	2 (4,9)		
Hem-A-QoL-Score (Arbeit/Schule) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	45	37	0,50 [0,09; 2,73] 0,4142	0,50 [0,09; 2,73] 0,4142
Ja, n (%)	4 (8,9)	2 (5,4)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-80: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Zurechtkommen mit Hämophilie; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Zurechtkommen mit Hämophilie) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	47	1,11 [0,45; 2,73] 0,8185	1,11 [0,45; 2,73] 0,8185
Ja, n (%)	10 (19,2)	10 (21,3)		
Hem-A-QoL-Score (Zurechtkommen mit Hämophilie) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	1,25 [0,49; 3,17] 0,6374	1,25 [0,49; 3,17] 0,6374
Ja, n (%)	10 (19,2)	10 (21,3)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-81: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Zurechtkommen mit Hämophilie; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Zurechtkommen mit Hämophilie) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	47	2,00 [0,81; 4,96] 0,1266	2,00 [0,81; 4,96] 0,1266
Ja, n (%)	8 (15,4)	14 (29,8)		
Hem-A-QoL-Score (Zurechtkommen mit Hämophilie) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	2,13 [0,95; 4,76] 0,0606	2,29 [0,94; 5,56] 0,0606
Ja, n (%)	8 (15,4)	17 (36,2)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-82: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Behandlung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Behandlung) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	2,30 [1,15; 4,61] 0,0158	2,63 [1,16; 5,93] 0,0158
Ja, n (%)	11 (21,2)	23 (47,9)		
Hem-A-QoL-Score (Behandlung) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	46	2,00 [1,04; 3,85] 0,0343	2,38 [1,04; 5,43] 0,0343
Ja, n (%)	11 (21,2)	22 (47,8)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-83: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Behandlung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Behandlung) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	0,50 [0,13; 2,00] 0,3173	0,50 [0,13; 2,00] 0,3173
Ja, n (%)	6 (11,5)	3 (6,3)		
Hem-A-QoL-Score (Behandlung) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	46	1,20 [0,37; 3,93] 0,7630	1,20 [0,37; 3,93] 0,7630
Ja, n (%)	6 (11,5)	6 (13,0)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-84: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Zukunft; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Zukunft) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	2,13 [1,06; 4,25] 0,0290	3,25 [1,06; 9,97] 0,0290
Ja, n (%)	9 (17,3)	17 (35,4)		
Hem-A-QoL-Score (Zukunft) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	1,44 [0,70; 2,98] 0,3173	1,67 [0,61; 4,59] 0,3173
Ja, n (%)	9 (17,3)	13 (27,7)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-85: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Zukunft; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Zukunft) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	48	1,00 [0,32; 3,10] 1,0000	1,00 [0,32; 3,10] 1,0000
Ja, n (%)	6 (11,5)	6 (12,5)		
Hem-A-QoL-Score (Zukunft) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	47	0,33 [0,07; 1,65] 0,1573	0,33 [0,07; 1,65] 0,1573
Ja, n (%)	6 (11,5)	2 (4,3)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-86: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Familienplanung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Familienplanung) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	41	33	1,67 [0,40; 6,97] 0,4795	1,67 [0,40; 6,97] 0,4795
Ja, n (%)	5 (12,2)	5 (15,2)		
Hem-A-QoL-Score (Familienplanung) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	41	35	0,80 [0,25; 2,55] 0,7055	0,75 [0,17; 3,35] 0,7055
Ja, n (%)	5 (12,2)	5 (14,3)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-87: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Familienplanung; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Familienplanung) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	41	33	1,00 [0,14; 7,10] 1,0000	1,00 [0,14; 7,10] 1,0000
Ja, n (%)	3 (7,3)	3 (9,1)		
Hem-A-QoL-Score (Familienplanung) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	41	35	0,67 [0,11; 3,99] 0,6547	0,67 [0,11; 3,99] 0,6547
Ja, n (%)	3 (7,3)	2 (5,7)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-88: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Beziehungen oder Partnerschaft; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Beziehungen oder Partnerschaft) Verbesserung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	46	4,00 [0,85; 18,84] 0,0578	4,00 [0,85; 18,84] 0,0578
Ja, n (%)	5 (9,6)	8 (17,4)		
Hem-A-QoL-Score (Beziehungen oder Partnerschaft) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	46	2,67 [0,71; 10,05] 0,1317	2,67 [0,71; 10,05] 0,1317
Ja, n (%)	5 (9,6)	8 (17,4)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-89: Patienten mit Verschlechterung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Beziehungen oder Partnerschaft; 15 % MCID) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Beziehungen oder Partnerschaft) Verschlechterung zu Monat 12 (15 % MCID)				
N	52	46	0,50 [0,09; 2,73] 0,4142	0,50 [0,09; 2,73] 0,4142
Ja, n (%)	4 (7,7)	2 (4,4)		
Hem-A-QoL-Score (Beziehungen oder Partnerschaft) Verschlechterung zu Monat 24 (15 % MCID)				
N	52	46	1,25 [0,34; 4,65] 0,7389	1,25 [0,34; 4,65] 0,7389
Ja, n (%)	4 (7,7)	5 (10,9)		
Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Supportive Evidenz

Da dieser Endpunkt im Rahmen der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® nicht erhoben wurde, liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Für die Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez liegt keine Responderanalyse vor. Die Veränderungen, die sich im Studienverlauf zeigten, lagen jedoch in ähnlichen Größenordnungen wie in der Studie HOPE-B.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.4 Sicherheit – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
HOPE-B	Die UE, ADR und SUE wurden gemäß der International Council for Harmonisation Richtlinie E2A definiert. Ein UE war jegliches medizinische Ereignis, welches bei einem Patienten nach Gabe des IMP auftrat, es musste hierbei nicht in einem kausalen Zusammenhang mit dem IMP oder der Verabreichungsprozedur des IMP stehen. Ein UE kann dabei jegliches unerwünschtes und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder Krankheit sein, welches im zeitlichen Zusammenhang mit dem IMP, einschließlich der Verabreichungsprozedur des IMP, stand. Die Definition deckt ebenfalls Fehler in der Medikation sowie die Verwendung des IMP außerhalb der gemäß Protokoll vorgesehenen Verwendung ab, einschließlich der fehlerhaften Verwendung und des Missbrauchs. Eine ADR war eine unerwünschte und unbeabsichtigte Reaktion auf das IMP in Relation zu jeglicher verabreichten Dosis. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem IMP und dem UE war mindestens eine begründbare Möglichkeit. Ein SUE war jegliches medizinische Ereignis, welches bei jeglicher Dosis: • Zum Tod führte • Lebensbedrohlich war (Dies bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Patient dem Risiko ausgesetzt war, zum Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses zu versterben; dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, bei dem der Patient dem Risiko ausgesetzt gewesen wäre zu versterben, wenn das Ereignis schwerwiegender gewesen wäre.) • Zu einem stationären Krankenhausaufenthalt geführt hatte oder einen existierenden stationären Krankenhausaufenthalt verlängert hatte • Zu einer andauernden oder bedeutsamen Behinderung oder Einschränkung führte • Zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsdefekte führte • Vom Prüfarzt als medizinisch wichtig eingestuft wurde (Dies bezieht sich auf jegliche Ereignisse, welche nicht den zuvor genannten Ereignissen entsprachen, jedoch den Patienten gefährdeten oder eine Intervention nötig machten, um eines der zuvor genannten Ereignisse zu vermeiden.) Die folgenden UE und SUE wurden als AESI betrachtet, da diese als Sicherheitsrisiko oder bei der Anwendung von ATMP und gentherapeutischen medizinischen Produkten von besonderem Interesse sind: • UE, welche im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur des IMP standen • Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit dem IMP standen • Unerwartete Reaktionen (z. B. Hypersensitivität, immunologische Reaktionen, toxische Reaktionen oder andere Reaktionen, die als Folge einer Veränderung der Bauweise oder Funktion des Vektors resultieren [z. B. die Herstellung eines replikationsfähigen Virus]) • UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produktes standen (einschließlich einer fehlenden Wirksamkeit) • UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen (z. B. eine Immunsuppression) • UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Produktes war oder für die Applikation des Produktes verwendet wurde • Jegliches (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung

Studie	Operationalisierung
	Die folgenden situativen Ereignisse wurden nicht als UE gewertet: • Medizinische Eingriffe oder Operationen (z. B. Endoskopie, Blinddarmentfernung); die Erkrankung, welche zu einer solchen Prozedur führte, gilt als UE • Erwartete tägliche Fluktuationen einer zuvor bestehenden Erkrankung, welche zu Beginn der Studie bekannt war, oder entdeckt wurde und sich nicht verschlechterte • Erkrankungen für die zu Beginn der Studie bestimmte Prozeduren, einschließlich Krankenhausaufenthalte, vorgeplant waren. Ausgenommen hiervon war, wenn sich die Erkrankung verschlechterte für die bestimmte Prozeduren, einschließlich Krankenhausaufenthalte, vorgeplant waren. • Begleiterkrankungen, welche während des Screenings als medizinische Vorgeschichte dokumentiert wurden. Wenn sich diese Begleiterkrankungen jedoch verschlechterten oder schwerwiegend wurden, mussten diese Ereignisse als UE bzw. SUE dokumentiert werden. Alle UE wurden mit Beginn der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Teilnahme an der Studie (z. B. dem Ende des 5-jährigen Follow-Ups) dokumentiert. Zu jeder Visite wurden die Patienten zu möglichen UE befragt. Alle UE und SUE wurden so lange beobachtet bis diese abklangen, einen finalen Status erreicht hatten oder der Patient aus der Studie ausgeschieden war. Der Prüfarzt schätzte die Schwere aller UE gemäß den folgenden Definitionen ein: • **Mild**: Ein UE, welches üblicherweise vorübergehend war und möglicherweise einer minimalen Behandlung oder therapeutischen Intervention bedurfte. Das Ereignis beeinflusste im Allgemeinen nicht die üblichen Tätigkeiten des Alltags. • **Moderat**: Ein UE, welches üblicherweise durch eine spezifische therapeutische Intervention gelindert werden konnte. Das Ereignis beeinflusste die Tätigkeiten des Alltags, verursachte Unbehagen, aber führte nicht zu einem bedeutsamen oder permanenten Risiko oder Schaden für den Patienten. • **Schwer**: Ein UE, welches die Tätigkeiten des Alltags unmöglich machte oder bedeutsam den klinischen Status beeinflusste oder eine intensive therapeutische Intervention nötig machte. Der Prüfarzt bewerte zusätzlich anhand der folgenden Kriterien, ob ein Zusammenhang zwischen einem UE und dem IMP bestand: • **Im Zusammenhang stehend** (Zusammenhang = Ja): Der zeitliche Zusammenhang mit dem Ereignis und der Gabe des IMP war überzeugend und folgte einem bekannten Reaktionsschema des Produktes; das Ereignis verschwand oder schwächte sich ab, wenn das IMP nicht mehr eingenommen oder die Dosis reduziert wurde und/oder tauchte wieder auf oder verschlechterte sich, wenn das IMP erneut gegeben wurde. • **Möglicherweise im Zusammenhang stehend** (Zusammenhang = Ja): Der zeitliche Zusammenhang mit dem Ereignis und der Gabe des IMP war überzeugend und/oder folgte einem bekannten Reaktionsschema des Produktes; das Ereignis konnte jedoch auch nachweislich mit dem medizinischen Zustand des Patienten, anderen Therapien oder einem Unfall in Zusammenhang gebracht werden. • **Unwahrscheinlich im Zusammenhang stehend** (Zusammenhang = Nein): Der zeitliche Zusammenhang mit dem Ereignis war weniger überzeugend und/oder folgte keinem bekannten oder vermuteten Reaktionsschema des Produktes; das Ereignis konnte plausibel mit dem medizinischen Zustand des Patienten, anderen Therapien oder einem Unfall in Zusammenhang gebracht werden. • **Nicht im Zusammenhang stehend** (Zusammenhang = Nein): Das Ereignis konnte direkt mit anderen Faktoren, wie dem medizinischen Zustand des Patienten, anderen Therapien oder einem Unfall, in Zusammenhang gebracht werden. Es bestand zudem kein plausibler zeitlicher oder biologischer Zusammenhang zwischen dem Ereignis und dem IMP. Zusätzlich konnte diese Einschätzung auch dann erfolgen, wenn kein

Studie	Operationalisierung
	IMP verabreicht wurde. Zusätzlich wurden für die Erkrankung spezifische Parameter der Immunantwort, einschließlich Werte bezüglich der Bildung von Antikörpern, erhoben: FIX-Inhibitoren wurden im Zentrallabor mittels des modifizierten Nijmegen Bethesda Tests und in den lokalen Laboren zusätzlich alternativ mit dem regulären Bethesda Tests gemessen. Ein Patient wies FIX-Inhibitoren auf, wenn dieser in zwei aufeinanderfolgende Tests positiv auf FIX-Inhibitoren getestet wurde; diese Tests wurden bestenfalls innerhalb von 2 Wochen durchgeführt. Wenn ein Patient positiv auf FIX-Inhibitoren getestet wurde, wurde im besten Fall innerhalb von 2 Wochen ein weiterer Test durchgeführt, um den positiven Test zu bestätigen. Positiv getestete Patienten sollten nach Einschätzung des Prüfarztes in der Studie verbleiben. Wenn der Patient über 6 Wochen ohne Änderung des Behandlungstyps die Studie fortführte und nach dieser Zeit der Test auf FIX-Inhibitoren negativ war, wurden die FIX-Inhibitoren als vorübergehend eingestuft. Die Messung der FIX-Antikörper erfolgte zum Screening, zum Ende der Lead-In Phase, vor Gabe von EtranaDez, in Woche 6, Woche 12, Monat 6 und zum Ende der Post-Treatment Phase. Anti-FIX-Antikörper wurden vor Gabe von EtranaDez, in Woche 6, Woche 12, Monat 6 und zum Ende der Post-Treatment-Phase gemessen. Anti-AAV5-Antikörper (NAb) wurden in einem Zentrallabor zum Screening, alle 2 Monate innerhalb der Lead-In Phase, zum Ende der Lead-In Phase, vor Beginn der EtranaDez-Behandlung, in den Wochen 3, 6, 9 und 12, in Monat 6 sowie zum Ende der Post-Treatment-Phase gemessen. Für die Messung der NAb wurde ein Luciferase-basierter Bio-Test verwendet. Die AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell Antwort wurde zu Baseline, vor Gabe von EtranaDez und zu allen Visiten der Post-Treatment-Phase erhoben. Die Messung erfolgte in einem Zentrallabor mit folgenden Schwellenwerten: • **Positiv**: Spezifische AAV5-Antwort, wenn ≥ 5 SFU/300 000 PBMC über dem Schwellenwert • **Vergleichbar**: AAV5-Antwort, wenn 2 – 5 SFU/300 000 PBMC über dem Schwellenwert • **Negativ (keine spezifische Antwort)**: AAV5-Anwort, wenn < 2 SFU/300 000 PBMC über dem Schwellenwert • **Nicht-interpretierbar**: PHA-Kontrollwert ≤ SFU Die Sicherheitsdaten werden als folgende Endpunkte berichtet: • UE unabhängig vom Schweregrad: o Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE o Patienten mit UE nach SOC und PT ≥ 10 % • UE nach Schweregrad: o Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE mit mildem, moderatem oder schwerem Schweregrad o Patienten mit milden UE nach SOC und PT ≥ 10 % o Patienten mit moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 % o Patienten mit schweren UE nach SOC und PT ≥ 5 % • SUE: o Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE o Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT ≥ 5 % • Therapieabbruch aufgrund von UE: o Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE o Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und

Studie	Operationalisierung
	PT • Präspezifizierte AESI: o Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 AESI o Für jedes AESI: Gesamtrate der Patienten mit AESI o Für jedes AESI: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 AESI mit mildem, moderatem oder schwerem Schweregrad • Antikörper/Immunantwort: o FIX-Inhibitoren (NBU/ml) o Anti-FIX-Antikörper o Anti-AAV5 Antikörper (Titer) (< LOD = 7 entspricht einem positiven Status; ≥ LOD = 7 entspricht einem negativen Status) o AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell Antwort Statistische Methoden: Deskriptive Darstellungen zeigen die Anzahl der Ereignisse und deren Anteil an der zugrundeliegenden Population (n [%]). Mantel-Haenszel RR und Mantel-Haenszel OR wurden verwendet, um das gepaarte Design zu adressieren und um das jeweiligen Effektmaß mit dem entsprechend 95 %-KI zu schätzen [44]. Die p-Werte von RR und OR wurden ausgehend vom jeweiligen 95 %-KI berechnet gemäß der Methoden von Altman *et al.* 2011 „How to obtain the P-value from a confidence interval“ [45]. Es wurde folgende Formel für die Berechnung der p-Werte des RR basierend auf dem 95 %-KI verwendet: Est entspricht log (RR), *u* ist das obere Limit und *l* ist das untere Limit des 95 %-KI. Das *z* sollte in der letzten Formel positiv sein: $SE = (u - l)/(2 \times 1{,}96)$ $z = \text{Est}/SE$ $\text{p-Wert} = \exp(-0{,}717 \times z - 0{,}416 \times z^2)$ Für die Schätzung des HR und um das gepaarte Design zu adressieren, wurde ein stratifiziertes Cox-Modell mit dem dazugehörigen 95 %-KI verwendet. Der Behandlungszeitraum war die explorative Variable und die Patienten ID eine Stratifizierungsvariable. Die KI der Überlebenszeiten wurden basierend auf der komplementären Log-Log Transformation berechnet. Die Verteilung der Ereigniszeiten wurde mittels der Kaplan-Meier Methode geschätzt. **Datenschnitte** Die Analysen werden für die Lead-In Phase (6 Monate vor EtranaDez-Behandlung) und für die Langzeit-Follow-Up Phase für die dichotomen Analysen zu 18 Monaten und zu 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung dargestellt sowie zu 24 Monaten für die Ereigniszeitanalysen (siehe Studiendesign, Abbildung 4-3). Die Langzeit-Follow-Up Phase für die dichotomen Analysen zu 18 Monaten befinden sich im Anhang 4-G.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; ADR: Adverse Drug Reaction (unerwünschte Arzneimittelreaktion); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product (Arzneimittel für neuartige Therapien); FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; ID: Identifikation; IMP: Investigational Medicinal Product (Prüfpräparat); KI: Konfidenzintervall; LOD: Limit of Detection (Detektionslimit); NAb: Neutralizing Antibodies (neutralisierende Antikörper); NBU: Nijmegen-Bethesda Units; OR: Odds Ratio; PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell; PHA: Phyto-Hemagglutinin; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SE: Standard Error (Standardfehler); SFU: Spot-Forming-Unit; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-91: Verzerrungsaspekte für Sicherheit– nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HOPE-B	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention-to-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene multizentrische, multinationale Phase III Studie, die Endpunkterheber waren entsprechend nicht verblindet.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HOPE-B

Insgesamt verfügt EtranaDez über ein gutes Sicherheitsprofil. Die im Rahmen der Studie HOPE-B beobachteten unerwünschten Ereignisse waren zumeist vorübergehend und von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Ergebnisse stimmen mit dem in der Fachinformation berichteten Sicherheitsprofil überein [4]. Insgesamt ist für den Vergleich zwischen EtranaDez und der FIX-Routineprophylaxe davon auszugehen, dass aufgrund der Neuartigkeit der Behandlung von Hämophilie B-Patienten mittels Gentherapie – anders als bei der bereits vertrauten FIX-Routineprophylaxe – eine höhere Aufmerksamkeit auf körperliche Merkmale im Alltag gelegt wird. Somit würde ein besonderer Fokus auf Körpersignale nach EtranaDez-Gabe das Sicherheitsprofil zu Ungunsten von EtranaDez verschieben.

Unerwünschte Ereignisse (UE) (unabhängig vom Schweregrad)

Die Zeit bis zum ersten UE unabhängig vom Schweregrad war unter EtranaDez statistisch signifikant ($p < 0,001$) kürzer im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe (Median 5,2 vs. 0,10 Monate; HR: 17; 95 %-KI: [5,31; 54,47]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-93, Abbildung 4-5).

In den folgenden UE nach SOC unabhängig vom Schweregrad trat das erste Ereignis jeweils statistisch signifikant früher nach der Anwendung von EtranaDez als unter der FIX-Routineprophylaxe auf: Infektionen und parasitären Erkrankungen (Median 10 vs. 6,6 Monate; HR: 2,3; 95 %-KI: [2,3; 18]; $p = 0,023$); Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Median nicht berechenbar [NB] vs. 13; HR: 3,8; 95 %-KI: [1,56; 9,41]; $p = 0,003$); Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Median NB vs. NB; HR: 4,8; 95 %-KI: [1,62; 13,96]; $p = 0,005$); Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Median NB vs. 2,0 Monate; HR: 30; 95 %-KI [4,09; 219,99]; $p = 0,001$); Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Median NB vs. 28 Monate; HR: 5,5; 95 %-KI [1,22; 24,81]; $p = 0,027$); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Median NB vs. NB; HR: 3; 95 %-KI [1,09; 8,25]; $p = 0,033$). Kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich in den folgenden UE nach SOC unabhängig vom Schweregrad: Erkrankungen des Nervensystems ($p = 0,998$); Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ($p = 0,327$); Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ($p = 0,372$); Gefäßerkrankungen ($p = 0,080$); Psychiatrische Erkrankungen ($p = 0,423$) (Tabelle 4-95; Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-16).

In den folgenden UE nach PT unabhängig vom Schweregrad trat das erste Ereignis statistisch signifikant früher unter EtranaDez auf als unter der FIX-Routineprophylaxe: Arthralgie (Median NB vs. NB; HR: 6,5; 95 %-KI [1,47; 28,8]; $p = 0,014$). Kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich in den folgenden UE nach PT unabhängig vom Schweregrad: Nasopharyngitis ($p = 0,069$); Rückenschmerzen ($p = 0,142$); Schmerz in einer Extremität ($p = 0,571$); Zahnschmerzen ($p = 0,999$); Übelkeit ($p = 0,423$); Diarrhoe ($p = 0,215$); Grippeähnliche Erkrankung ($p = 0,999$); Schmerzen im Oropharynx ($p = 0,178$); Hypertonie ($p = 0,341$) (Tabelle 4-96; Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-26).

Es traten statistisch signifikant mehr UE unabhängig vom Schweregrad unter EtranaDez im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe in der SOC Untersuchungen (RR: 23; 95 %-KI: [3,24; 163,285]; $p = 0,002$) sowie der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR: 11; 95 %-KI: [1,55; 78,09]; $p = 0,016$) auf. Keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten gab es in den folgenden UE nach SOC unabhängig vom Schweregrad: Leber- und Gallenerkrankungen ($p = 0,51$); Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ($p = 0,051$) (Tabelle 4-97).

Es traten statistisch signifikant mehr UE unabhängig vom Schweregrad unter EtranaDez im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe in den folgenden PT auf: Covid-19 (RR: 11; 95 %-KI: [1,55; 78,09]; $p = 0,016$); Ermüdung (RR: 15; 95 %-KI: [2,11; 106,49]; $p = 0,007$); Kopfschmerzen (RR: 17; 95 %-KI: [2,40; 120,69]; $p = 0,005$); Alanin-Aminotransferase erhöht (RR: 12; 95 %-KI: [1,69; 85,19]; $p = 0,013$); Aspartat-Aminotransferase erhöht (RR: 9;

95 %-KI: [1,27; 63,89]; p = 0,028); Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (RR: 9; 95 %-KI: [1,27; 63,89]; p = 0,028). Keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten gab es für das folgende UE nach PT unabhängig vom Schweregrad: Husten (p = 0,051) (Tabelle 4-98).

Die Zeit bis zum ersten milden und zum ersten moderaten UE war statistisch signifikant kürzer unter EtranaDez im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe (Median 5,5 vs. 0,10 Monate; HR: 26; 95 %-KI: [6,33; 106,74]; p < 0,001 bzw. Median NB vs. 8,7 Monate; HR: 6; 95 %-KI: [2,08; 17,29]; p = 0,001). Die Zeit bis zum ersten schweren UE (p = 0,423) war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-100; Abbildung 4-27 [mild]; Abbildung 4-28 [moderat]; Abbildung 4-29 [schwer]).

UE nach Schweregrad (mild) nach SOC und PT

In den folgenden milden UE nach SOC trat das erste Ereignis statistisch signifikant früher unter EtranaDez auf als unter der FIX-Routineprophylaxe: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Median NB vs. NB; HR: 4; 95 %-KI: [1,50; 10,66]; p = 0,006); Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Median NB vs. NB; HR: 4,5; 95 %-KI: [1,52; 13,30]; p = 0,007); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Median NB vs. NB; HR: 2,8; 95 %-KI: [1,01; 7,77]; p = 0,048). Kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich in den folgenden milden UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (p = 0,061); Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (p = 0,998); Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (p = 0,147); Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (p = 0,220); Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (p = 0,327); Psychiatrische Erkrankungen (p = 0,423); Gefäßerkrankungen (p = 0,273) (Tabelle 4-102; Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-39).

In den folgenden milden UE nach PT trat das erste Ereignis statistisch signifikant früher unter EtranaDez auf als unter der FIX-Routineprophylaxe: Arthralgie (Median NB vs. NB; HR: 6; 95 %-KI: [1,34; 26,81]; p = 0,019). Kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich in den folgenden milden UE nach PT: Nasopharyngitis (p = 0,057); Schmerz in einer Extremität (p = 1,00); Grippeähnliche Erkrankung (p = 0,999); Übelkeit (p = 0,423); Diarrhoe (p = 0,215); Schmerzen im Oropharynx (p = 0,178) (Tabelle 4-103; Abbildung 4-40 bis Abbildung 4-46).

Es traten statistisch signifikant mehr milde UE in der Post-Treatment Phase im Vergleich zur Lead-in Phase in den folgenden SOC auf: Untersuchungen (RR: 20; 95 %-KI: [2,82; 141,99]; p = 0,003); Erkrankungen des Nervensystems (RR: 14; 95 %-KI: [1,97; 99,39]; p = 0,008); Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR: 9; 95 %-KI: [1,27; 63,89]; p = 0,028). Keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten gab es in den folgenden milden UE nach SOC: Leber- und Gallenerkrankungen bis Monat 24 (p = 0,051).

Es traten statistisch signifikant mehr milde UE unter EtranaDez im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe in den folgenden PT auf: Covid-19 (RR: 8; 95 %-KI: [1,13; 56,80]; p = 0,037); Ermüdung (RR: 15; 95 %-KI: [2,11; 106,49]; p = 0,007); Aspartat-

Aminotransferase erhöht (RR: 9; 95 %-KI: [1,27; 63,89]; p = 0,028); Kopfschmerzen (RR: 12; 95 %-KI: [1,69; 85,19]; p = 0,013). Keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten gab es in den folgenden milden UE nach PT: Alanin-Aminotransferase erhöht (p = 0,051); Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (p = 0,051) (Tabelle 4-105).

In keinem moderaten UE nach SOC trat das erste Ereignis statistisch signifikant früher unter EtranaDez auf als unter FIX-Routineprophylaxe: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (p = 0,739); Infektionen und parasitäre Erkrankungen (p = 0,142) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (p = 0,571) (Tabelle 4-107; Abbildung 4-47, Abbildung 4-48 und Abbildung 4-49).

Es traten statistisch signifikant mehr moderate UE in der Post-Treatment Phase im Vergleich zur Lead-in Phase in den folgenden SOC auf: Erkrankungen des Nervensystems (RR: 12; 95 %-KI: [1,69; 85,19]; p = 0,013); Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (RR: 9; 95 %-KI: [1,27; 63,89]; p = 0,028); Untersuchungen (RR: 8; 95 %-KI: [1,13; 56,80]; p = 0,037).

Für das moderate UE nach PT Arthralgie lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (p = 0,571) (Tabelle 4-108 und Abbildung 4-50).

Es lag ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von schweren UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen vor (p = 0,166) vor (Tabelle 4-111).

Schwere UE nach PT hatten weniger als ≥ 5 % der Patienten, so dass hierfür keine statistischen Analysen durchgeführt wurden.

SUE

Für die SUE lag für keine der durchgeführten Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied vor. So gab es keinen statistisch signifikanten (p = 0,372) Unterschied im Zeitpunkt des Auftretens von SUE (

Tabelle 4-113 und Abbildung 4-51). Bei den SUE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen lag kein statistisch signifikanter (p = 0,657) Unterschied im Zeitpunkt des Auftretens vor (Tabelle 4-115 und Abbildung 4-52). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bis Monat 24 (p = 0,166) und bis Monat 18 (p = 0,275) (Tabelle 4-116).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund von UE zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,498). Insgesamt gab es in der gesamten Studie nur einen Therapieabbruch (Tabelle 4-117). Der Therapieabbruch erfolgte aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion und resultierte in einer partiellen und nicht zulassungskonformen Gabe von EtranaDez von ca. 10 %.

AESI (unabhängig vom Schweregrad)

Es traten statistisch signifikant mehr AESI unter EtranaDez als unter FIX-Routineprophylaxe auf (RR: 13; 95 %-KI: [1,83; 92,29]; p = 0,010) (Tabelle 4-119). Die gewählten AESI sind spezifisch für ATMP und gentherapeutische Produkte, so dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hier erwartbar war.

Das häufigste AESI waren UE, welche im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur standen (6 Patienten [11 %]). Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit dem IMP standen, und UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Produktes war oder für die Applikation des Produktes verwendet wurde, traten nicht auf (Tabelle 4-120).

AESI nach Schweregrad (mild, moderat, schwer, schwerwiegend)

Die beobachteten AESI waren bis auf einen Fall milder oder moderater Ausprägung. Ein Fall eines jeglichen (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung war schwerer bzw. schwerwiegender Ausprägung (Tabelle 4-121). Bei der Krebserkrankung handelt es sich um ein Leberzellkarzinom, das nach extensiven Untersuchungen als nicht in Zusammenhang mit der Behandlung mit EtranaDez stehend eingestuft wurde. Der betreffende Patient wies multiple Risikofaktoren für das Entstehen eines Leberzellkarzinoms auf (Hepatitis B und C in der Vorgeschichte, Alter > 50 Jahre, Alkoholmissbrauch, Anzeichen für Steatose). Eine ausführliche Untersuchung einer Biopsie zeigte, dass nur < 0,03 % der Zellen des Leberzellkarzinoms und den angrenzenden Zellen eine AAV5-Integration aufwiesen. Dafür zeigten sich für Leberzellkarzinome typische genetische Aberrationen.

Antikörper und Immunantwort

Zu keinem Zeitpunkt hatten Patienten innerhalb des beobachten Studienzeitraums einen FIX-Inhibitorspiegel von ≥ LOD, das RR und das OR waren entsprechend nicht berechenbar (Tabelle 4-122). Ein Patient wurde vor Erhalt von EtranaDez positiv auf Anti-FIX-Antikörper getestet, auch nach Erhalt von EtranaDez wurde dieser Patient intermittierend bis Monat 6 nach Anwendung von EtranaDez positiv getestet. Der Wert lag jedoch jeweils unterhalb des LOD, so dass nicht mit hinreichender Sicherheit von einem positiven Testergebnis ausgegangen werden kann. Dieser Patient zeigte in Monat 6 der Post-Treatment Phase eine FIX-Aktivität von 8,4 %, 11,4 % in Monat 12 und Monat 18, sowie 10,1 % in Monat 24.

In der Lead-In Phase hatten 61 % der Patienten einen erhöhten, positiven Baseline AAV5 NAb Titer Status (< LOD [Titer = 7]), bis Woche 3 der Post-Treatment Phase hatten alle Patienten (100 %) einen erhöhten, positiven Baseline AAV5 NAb Titer Status und hielten dieses Status bis Monat 24, dieser Unterschied zwischen den Behandlungszeiträumen war in Monat 18 und Monat 24 statistisch signifikant (je p < 0,001) (Tabelle 4-124).

Vor Erhalt von EtranaDez hatte die Mehrheit (89 %) der Patienten keine AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell-Antwort, in Monat 12 hatte weiterhin die Mehrheit (63 %) keine AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell-Antwort, 5 Patienten (13 %) zeigten eine AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell-Antwort (Tabelle 4-125).

Supportive Evidenz

Auf einen indirekten Vergleich gegenüber IDELVION® wurde für die Sicherheits-Endpunkte verzichtet, da hieraus keine weiteren bewertungsrelevanten Informationen im Vergleich zur Studie HOPE-B zu erwarten sind.

Das in der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez beobachtete Sicherheitsprofil weist keine relevanten Unterschiede im Vergleich zu dem größeren Patientenkollektiv der Studie HOPE-B auf. Beide Studien wurden für die Beurteilung des Sicherheitsprofils im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA sowie für den entsprechenden Abschnitt 4.9 der Fachinformation herangezogen [4].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.4.1 UE (unabhängig vom Schweregrad)

Tabelle 4-92: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**54**
n (%)	37 (69)	54 (100)
FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-93: Zeit bis zum ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Zeit bis zum ersten UE (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	37 (69)	54 (100)	17 [5,31; 54,47] < 0,001
25. Perzentile [95 %-KI]	1,9 [0,72; 2,8]	0,03 [0,03; 0,07]	
50. Perzentile [95 %-KI]	5,2 [2,8; 6,0]	0,10 [0,07; 0,16]	
75. Perzentile [95 %-KI]	9,2 [6,0; NB]	0,30 [0,16; 0,72]	
FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

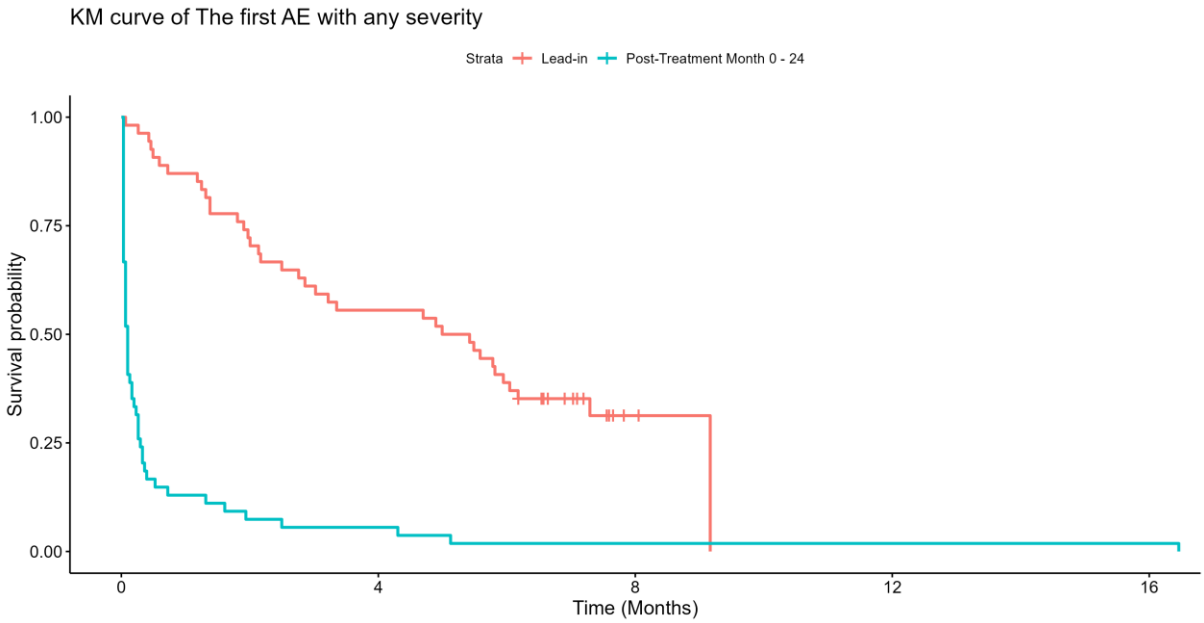

Abbildung 4-5: Zeit bis zum ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

4.3.2.2.3.4.1.1 UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT

Tabelle 4-94: Patienten mit UE nach SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**54**
Patienten mit UE nach SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 %		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	19 (35)	40 (74)
Nasopharyngitis, n (%)	8 (15)	15 (28)
Covid-19, n (%)	0 (0)	10 (19)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	12 (22)	36 (67)
Arthralgie, n (%)	4 (7)	19 (35)
Rückenschmerzen, n (%)	1 (2)	9 (17)
Schmerz in einer Extremität, n (%)	1 (2)	9 (17)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	7 (13)	26 (48)
Zahnschmerzen, n (%)	2 (4)	7 (13)
Übelkeit, n (%)	2 (4)	6 (11)
Diarrhoe, n (%)	1 (2)	6 (11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	2 (4)	30 (56)
Ermüdung, n (%)	0 (0)	14 (26)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**54**
Patienten mit UE nach SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 %		
Grippeähnliche Erkrankung, n (%)	1 (2)	7 (13)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	4 (7)	25 (46)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	6 (11)	19 (35)
Schmerzen im Oropharynx, n (%)	2 (4)	7 (13)
Husten, n (%)	0 (0)	6 (11)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	1 (2)	22 (41)
Kopfschmerzen, n (%)	0 (0)	16 (30)
Untersuchungen, n (%)	0 (0)	22 (41)
Alanin-Aminotransferase erhöht, n (%)	0 (0)	11 (20)
Aspartat-Aminotransferase erhöht, n (%)	0 (0)	8 (15)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, n (%)	0 (0)	8 (15)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	4 (7)	10 (19)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)	5 (9)	9 (17)
Gefäßerkrankungen, n (%)	2 (4)	12 (22)
Hypertonie, n (%)	1 (2)	6 (11)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	0 (0)	10 (19)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	2 (4)	6 (11)
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	0 (0)	6 (11)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	0 (0)	6 (11)

FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-95: Auftreten des ersten Ereignisses nach SOC (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	19 (35)	40 (74)	2,3 [1,12; 4,62] 0,023
25. Perzentile [95 %-KI]	6,0 [2,9; 10]	1,1 [0,30; 2,3]	
50. Perzentile [95 %-KI]	10 [7,3; NB]	6,6 [2,3; 18]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [10; NB]	32 [18; NB]	
Erstes Ereignis Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	12 (22)	36 (67)	3,8 [1,56; 9,41] 0,003
25. Perzentile [95 %-KI]	7,9 [4,4; NB]	2,1 [0,46; 3,7]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,9; NB]	13 [3,7; 21]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	29 [21; NB]	
Erstes Ereignis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	7 (13)	26 (48)	4,8 [1,62; 13,96] 0,005
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [5,8; NB]	3,4 [0,20; 9,3]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [9,3; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	2 (4)	30 (56)	30 [4,09; 219,99] 0,001
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,0; NB]	0,10 [0,07; 0,33]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	2,0 [0,33; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	4 (7)	25 (46)	5,5 [1,22; 24,81] 0,027
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,3; NB]	9,7 [1,3; 22]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	28 [22; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	

Sicherheitspopulation	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	6 (11)	19 (35)	3 [1,09; 8,25] 0,033
25. Perzentile [95 %-KI]	9,0 [9,0; NB]	4,8 [1,1; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [9,0; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Erkrankungen des Nervensystems (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	1 (2)	22 (41)	1615474785,2 [0; Inf] 0,998
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	2,6 [0,07; 10]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [10; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	4 (7)	10 (19)	2 [0,5; 8] 0,327
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	30 [7,7; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [30; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [30; NB]	
Erstes Ereignis Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	5 (9)	9 (17)	1,7 [0,51; 5,98] 0,372
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [4,7; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Gefäßerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	2 (4)	12 (22)	4 [0,85; 18,84] 0,080
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,3; NB]	NB [2,5; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [9,2; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Psychiatrische Erkrankungen (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	2 (4)	6 (11)	2 [0,37; 10,92] 0,423
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; Inf: Infinity (unendlich); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)			

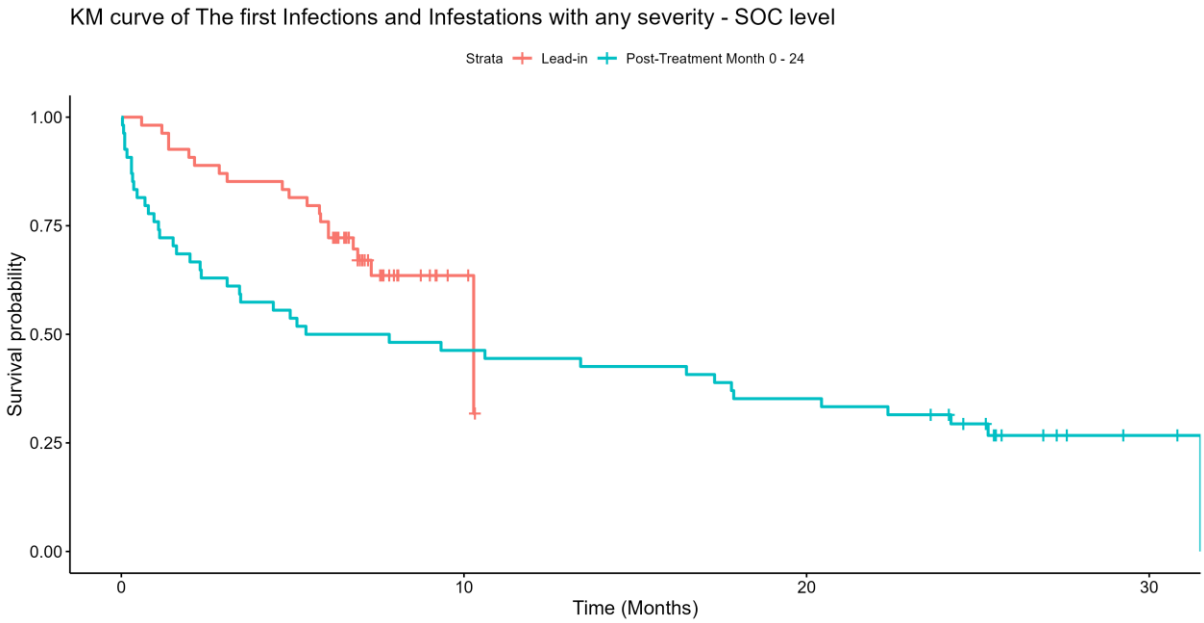

Abbildung 4-6: Erstes Ereignis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

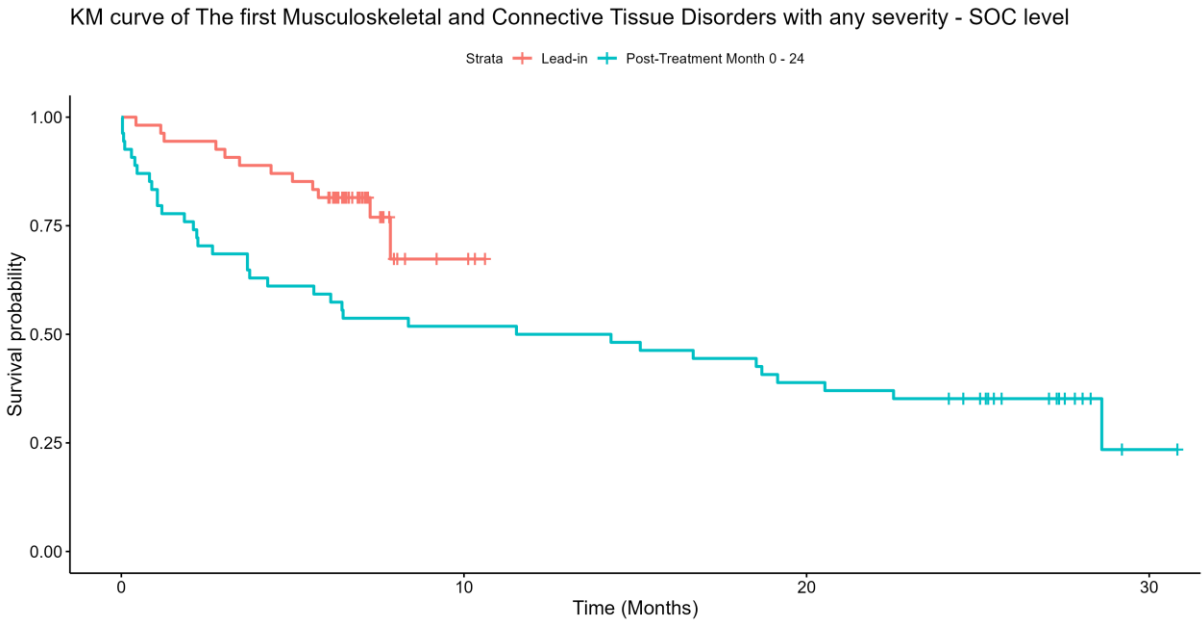

Abbildung 4-7: Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

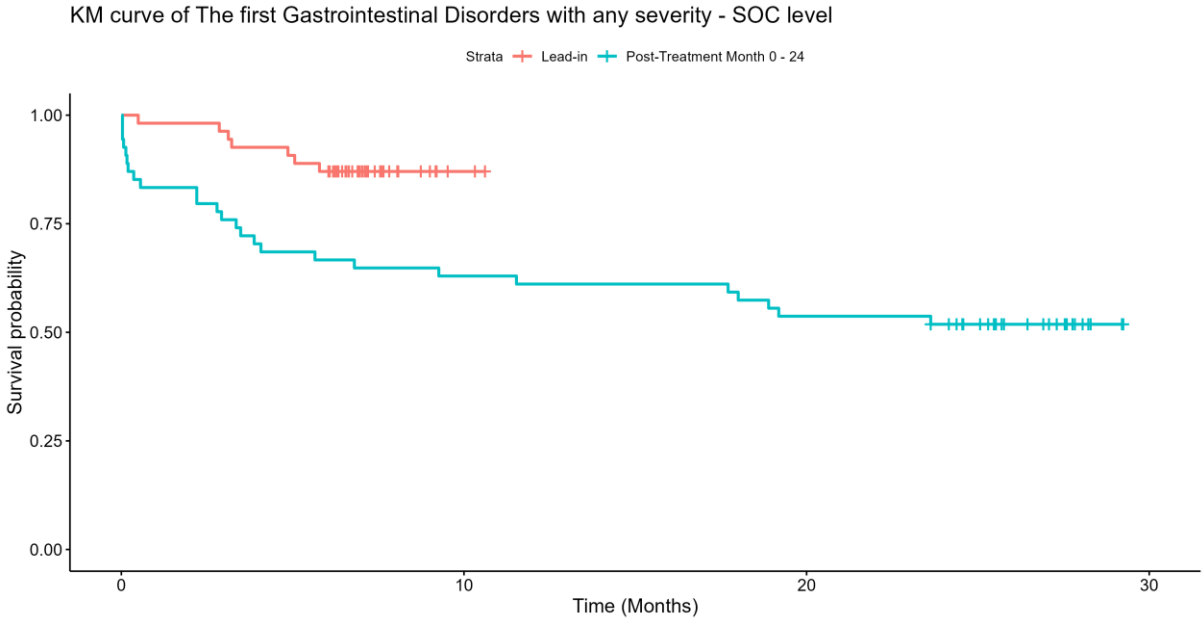

Abbildung 4-8: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

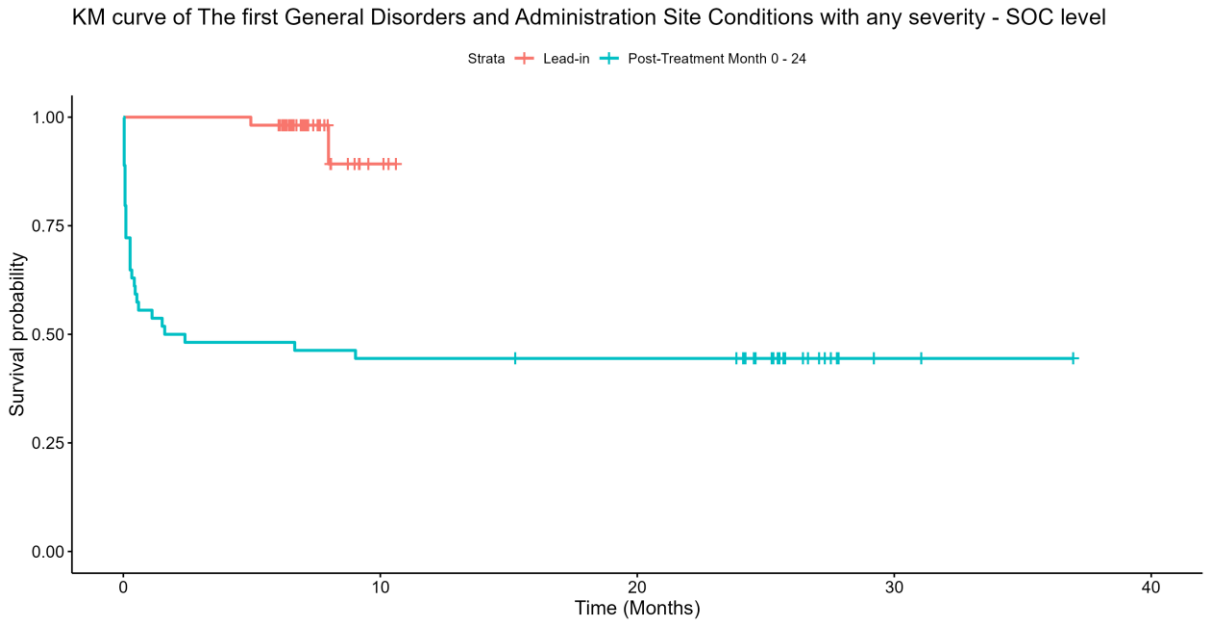

Abbildung 4-9: Erstes Ereignis SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

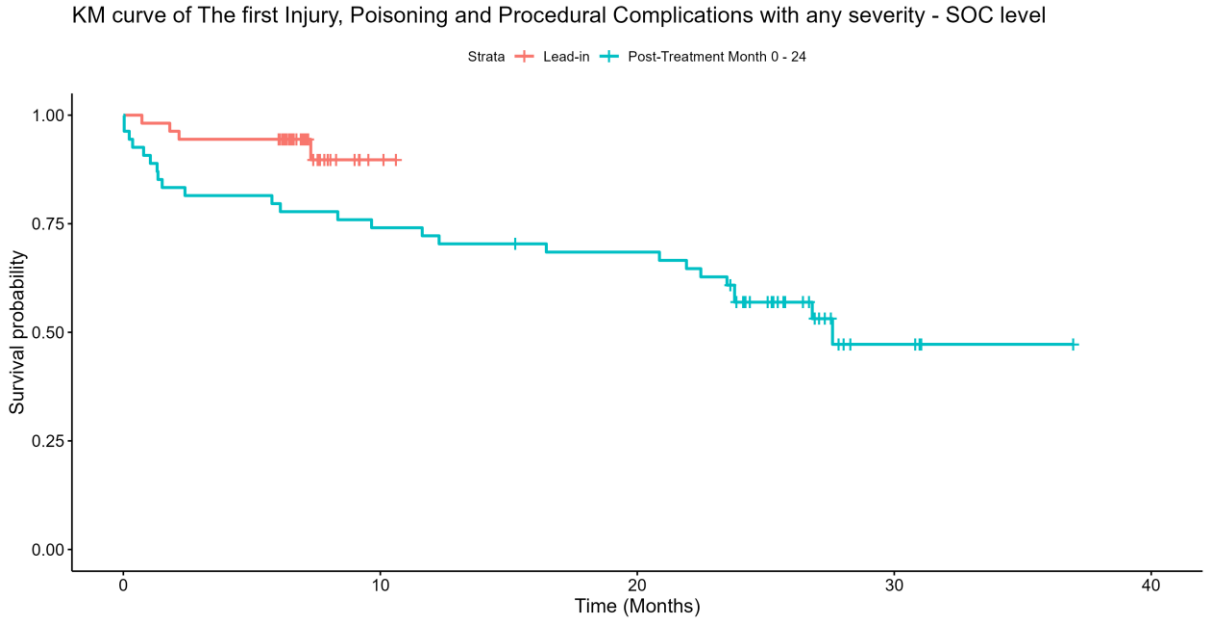

Abbildung 4-10: Erstes Ereignis SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

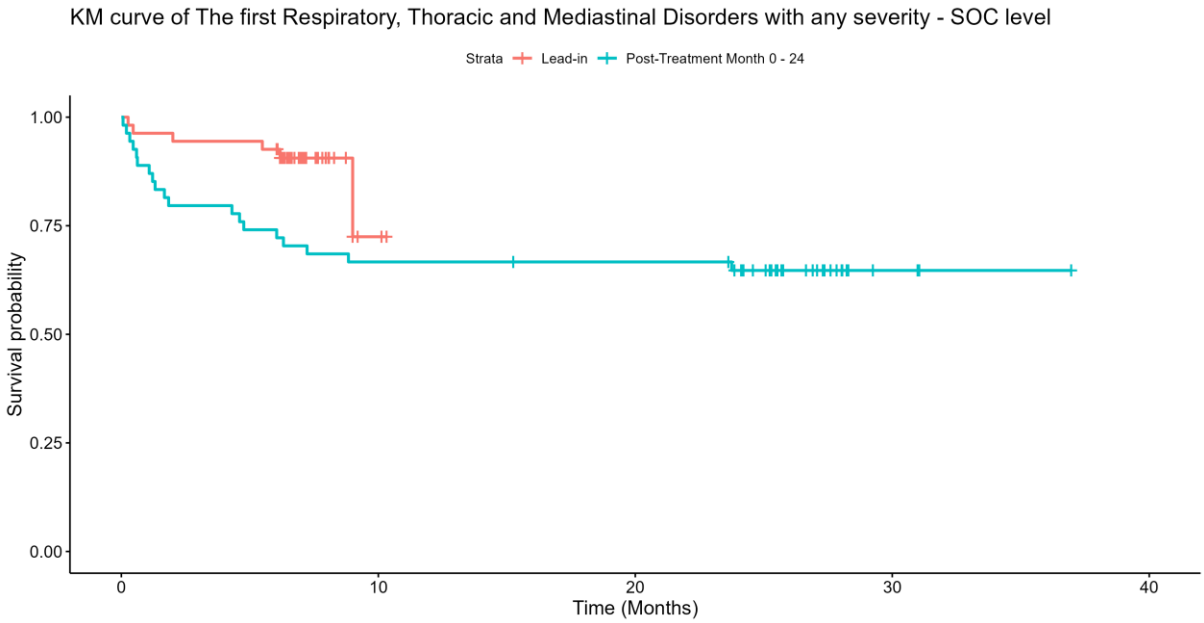

Abbildung 4-11: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

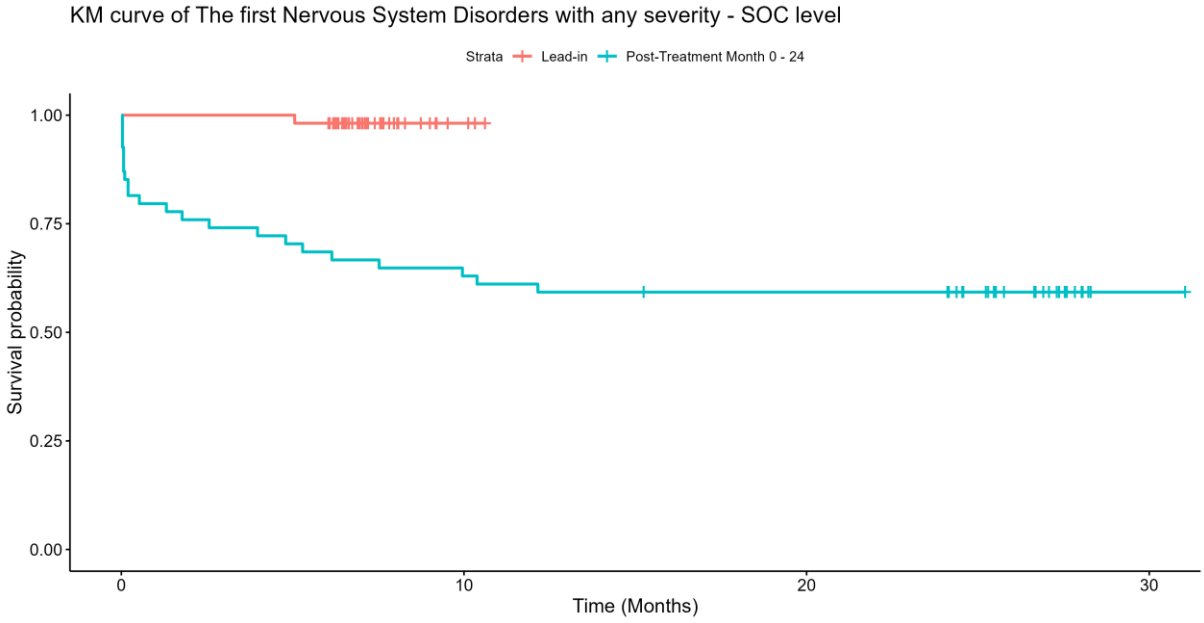

Abbildung 4-12: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Nervensystems (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

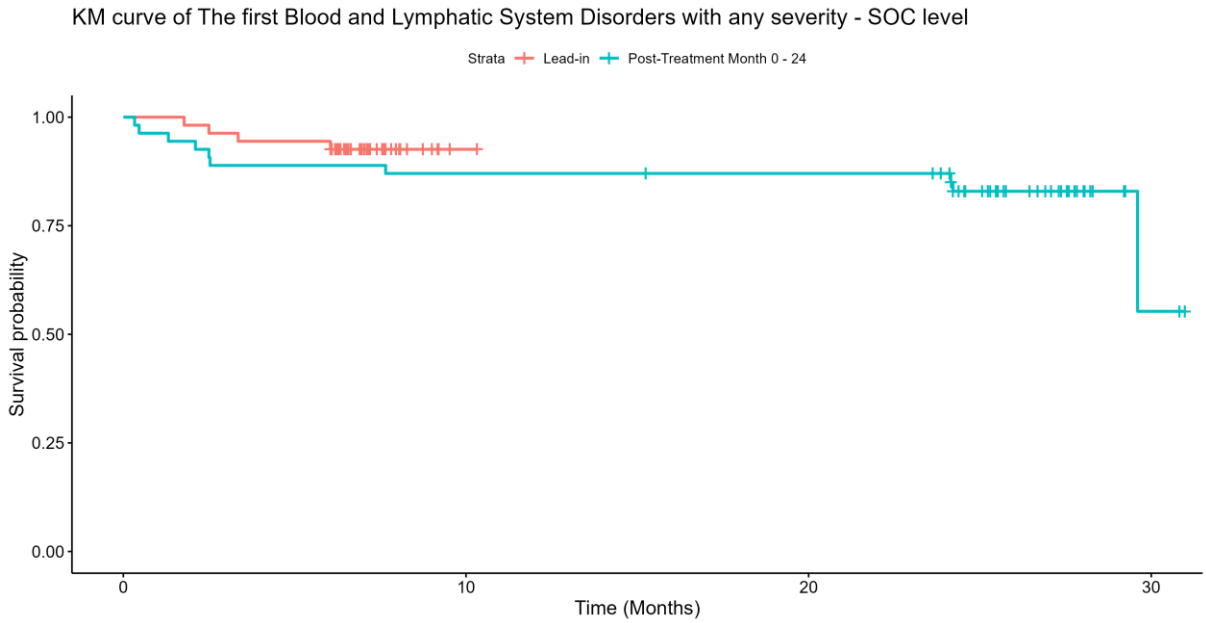

Abbildung 4-13: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

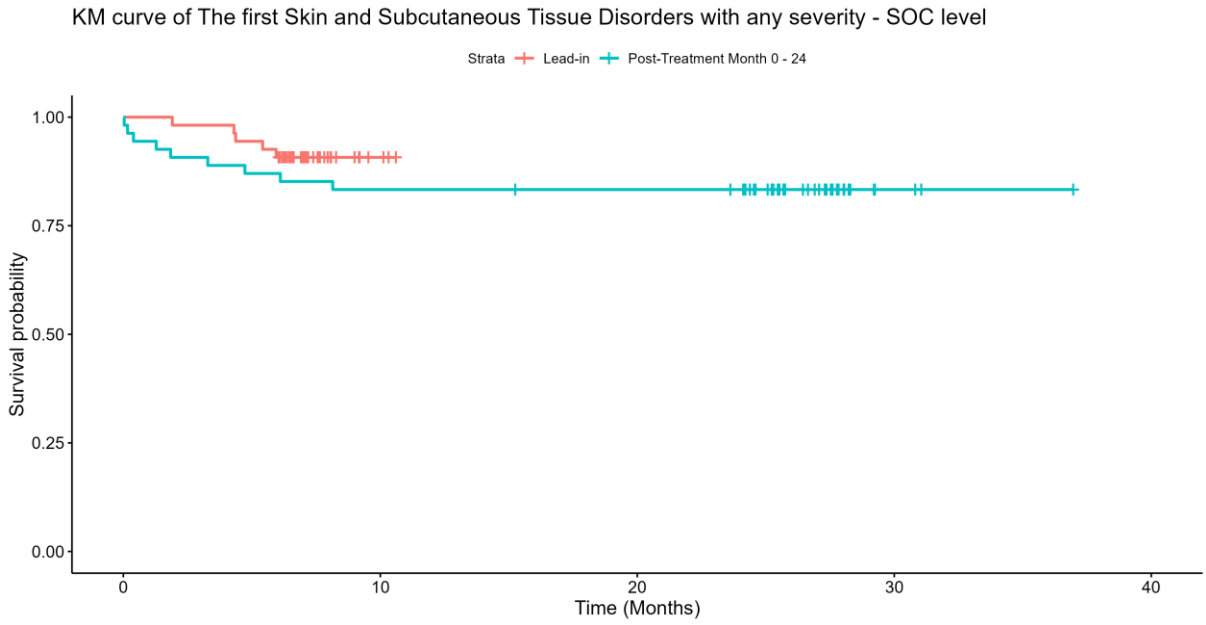

Abbildung 4-14: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

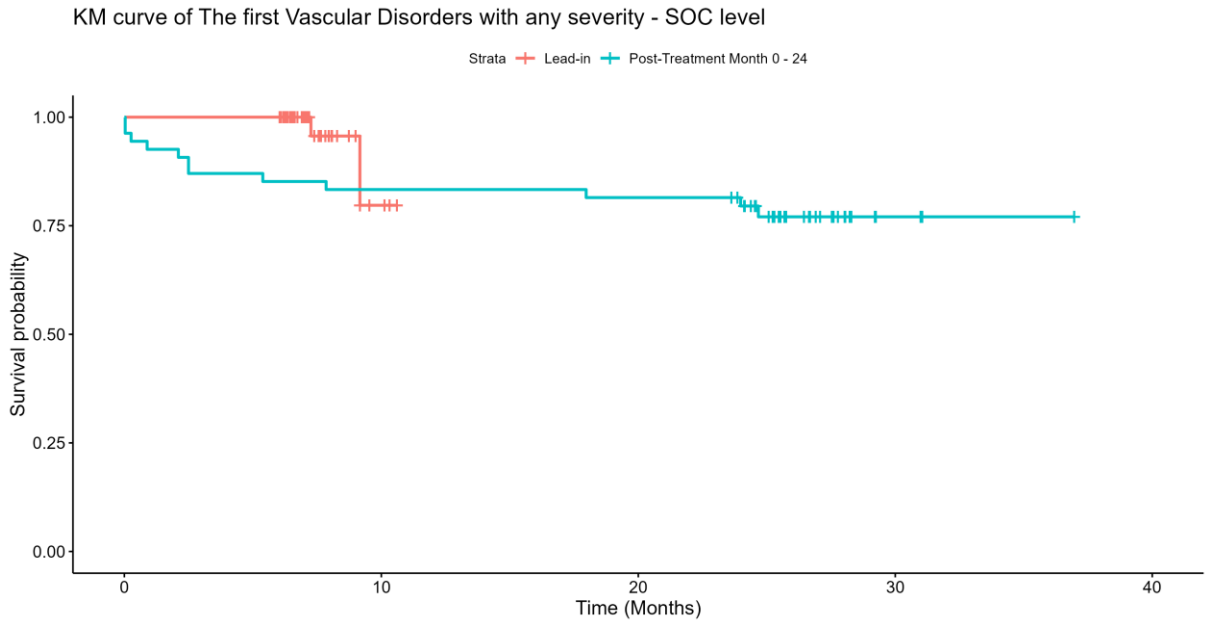

Abbildung 4-15: Erstes Ereignis SOC: Gefäßerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

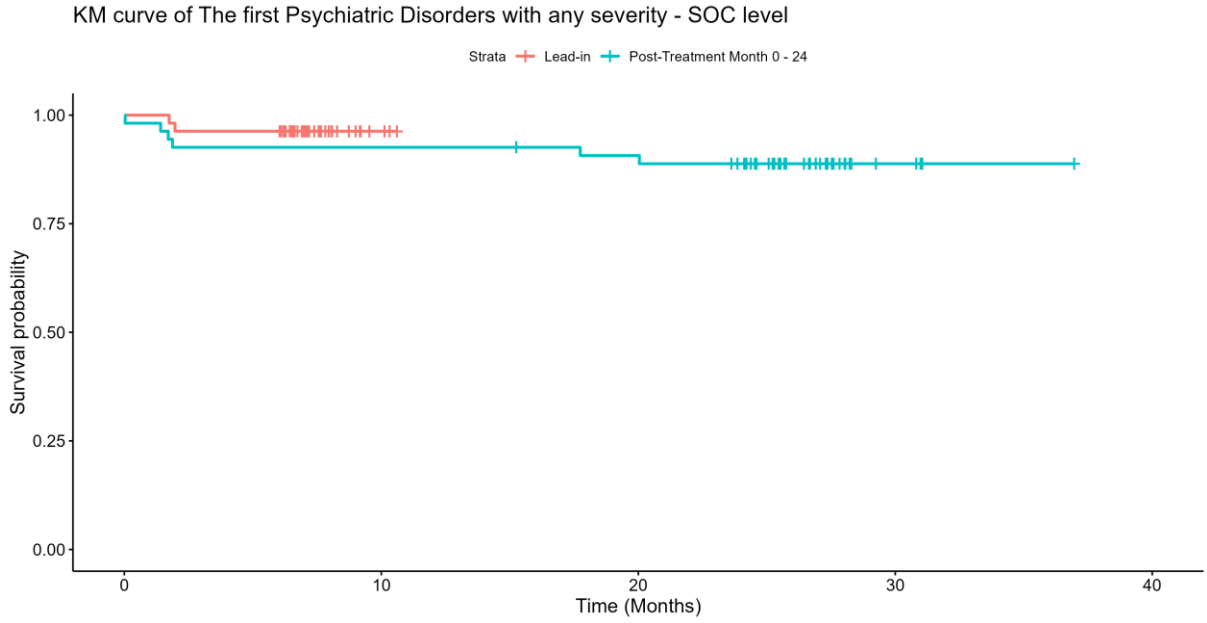

Abbildung 4-16: Erstes Ereignis SOC: Psychiatrische Erkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-96: Auftreten des ersten Ereignisses nach PT (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Nasopharyngitis (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	8 (15)	15 (28)	2,6 [0,93; 7,29] 0,069
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [6,8; NB]	9,3 [1,1; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Arthralgie (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	4 (7)	19 (35)	6,5 [1,47; 28,8] 0,014
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,6; NB]	7,4 [1,1; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,6; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Rückenschmerzen (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	1 (2)	9 (17)	5 [0,58; 42,8] 0,142
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	29 [17; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [29; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Schmerz in einer Extremität (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	1 (2)	9 (17)	2 [0,18; 22,06] 0,571
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [17; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Zahnschmerzen (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	2 (4)	7 (13)	1615474793 [0; Inf] 0,999
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [24; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Übelkeit (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	2 (4)	6 (11)	2 [0,37; 10,92] 0,423
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,5; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Diarrhoe (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	1 (2)	6 (11)	4 [0,45; 35,79] 0,215
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,5; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Grippeähnliche Erkrankung (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	1 (2)	7 (13)	1615474788,9 [0; Inf] 0,999
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,0; NB]	NB [0,10; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Schmerzen im Oropharynx (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	2 (4)	7 (13)	3 [0,61; 14,86] 0,178
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [8,8; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Hypertonie (unabhängig vom Schweregrad)			
n (%)	1 (2)	6 (11)	3 [0,31; 28,84] 0,341
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [9,2; NB]	NB [25; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [9,2; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; Inf: Infinity (unendlich); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term

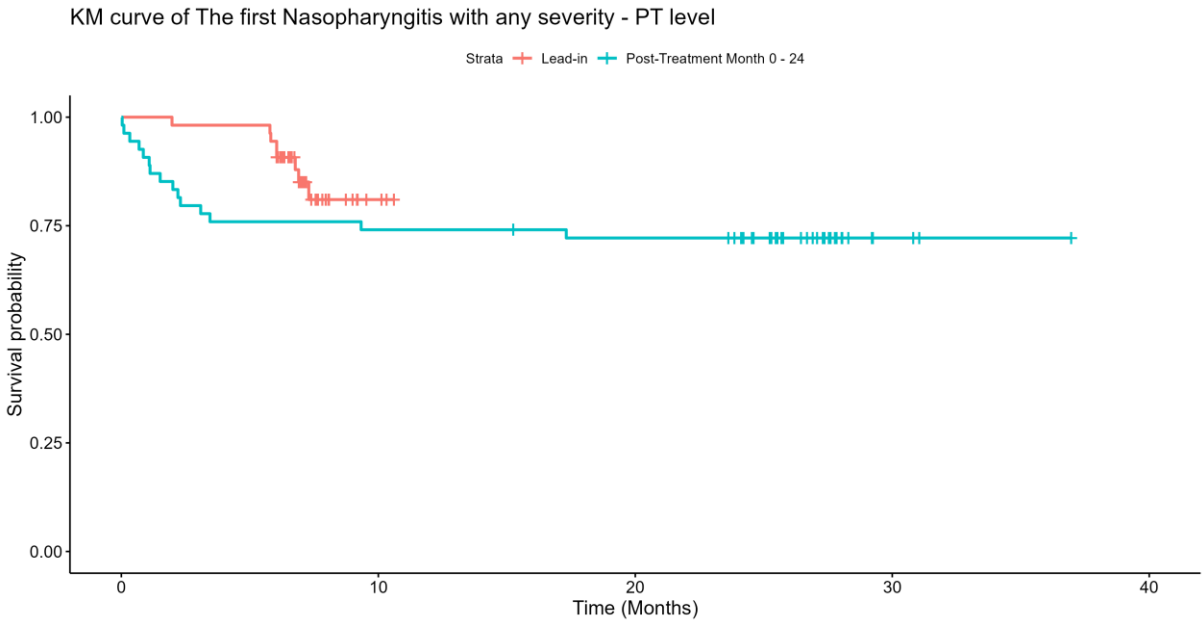

Abbildung 4-17: Erstes Ereignis PT: Nasopharyngitis (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

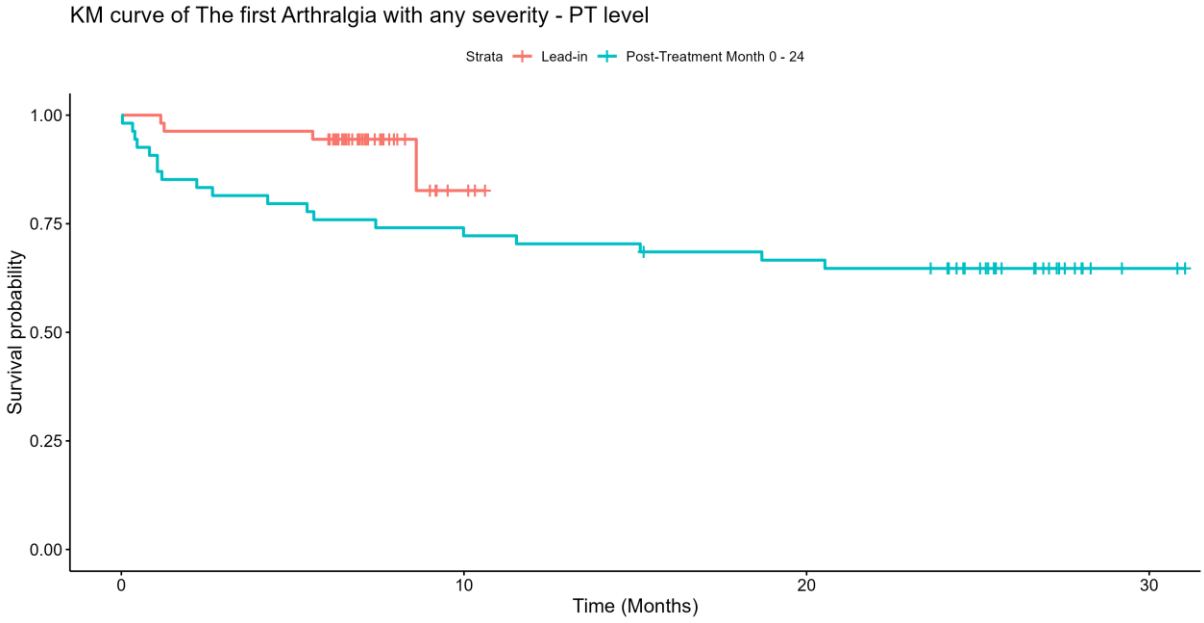

Abbildung 4-18: Erstes Ereignis PT: Arthralgie (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

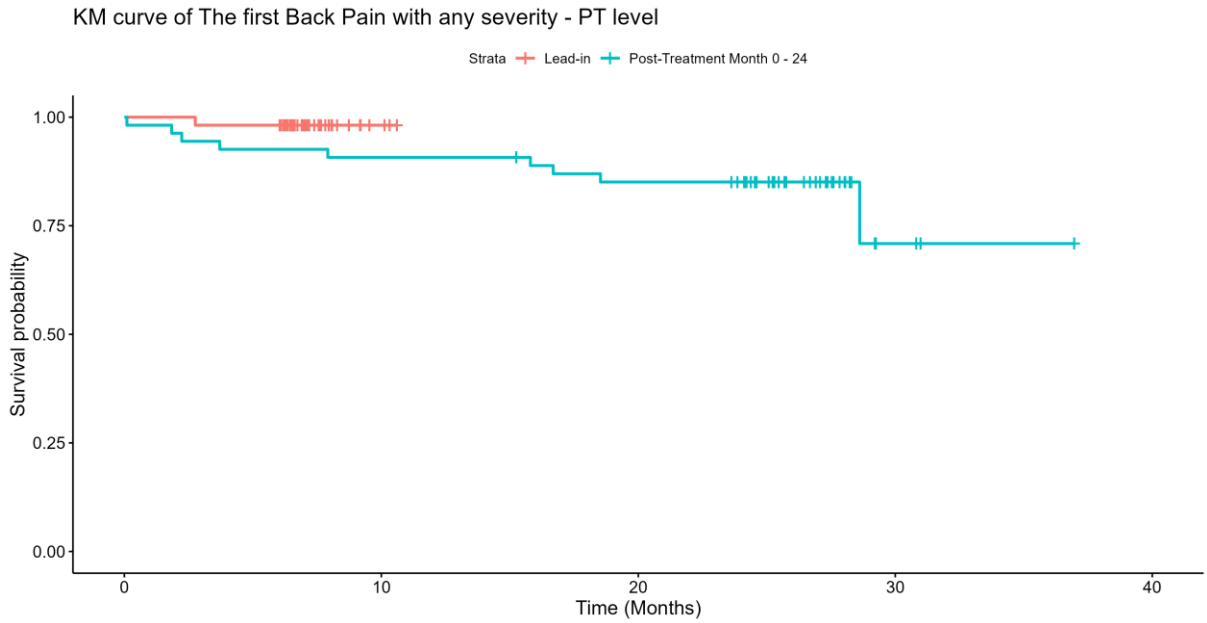

Abbildung 4-19: Erstes Ereignis PT: Rückenschmerzen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

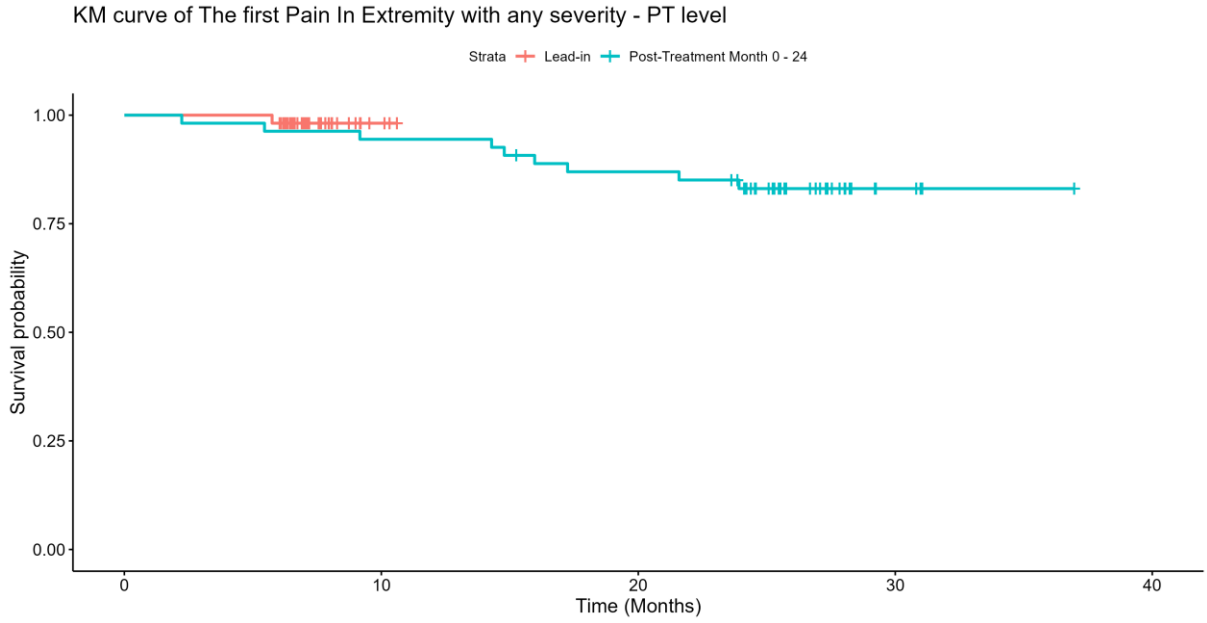

Abbildung 4-20: Erstes Ereignis PT: Schmerz in einer Extremität (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

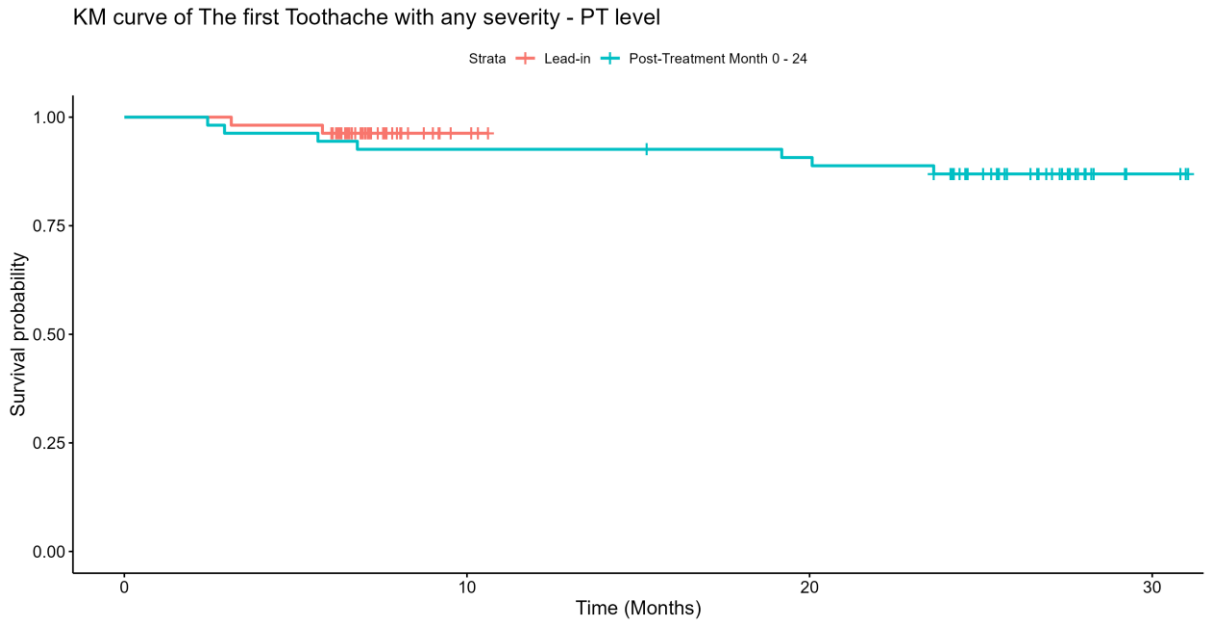

Abbildung 4-21: Erstes Ereignis PT: Zahnschmerzen (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

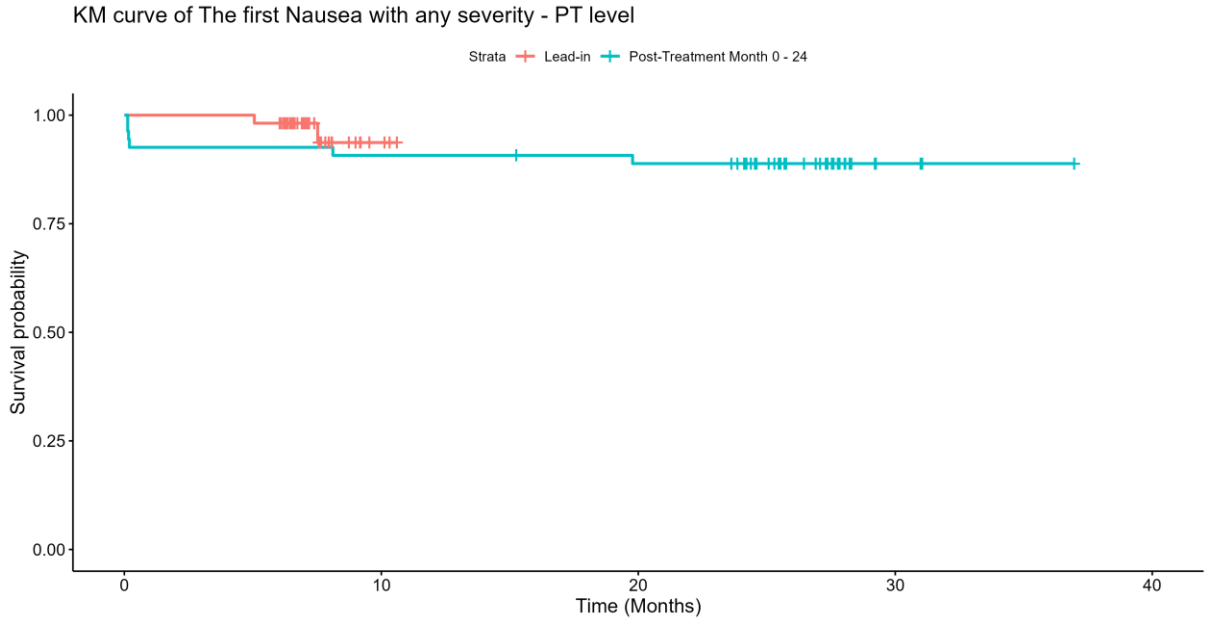

Abbildung 4-22: Erstes Ereignis PT: Übelkeit (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

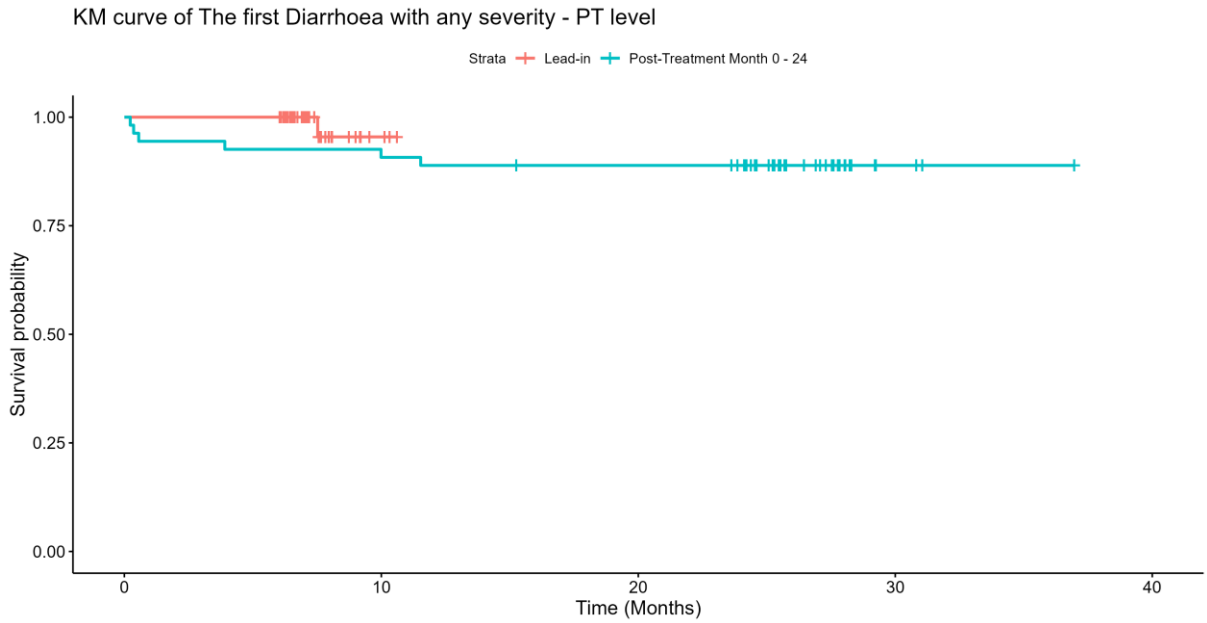

Abbildung 4-23: Erstes Ereignis PT: Diarrhoe (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

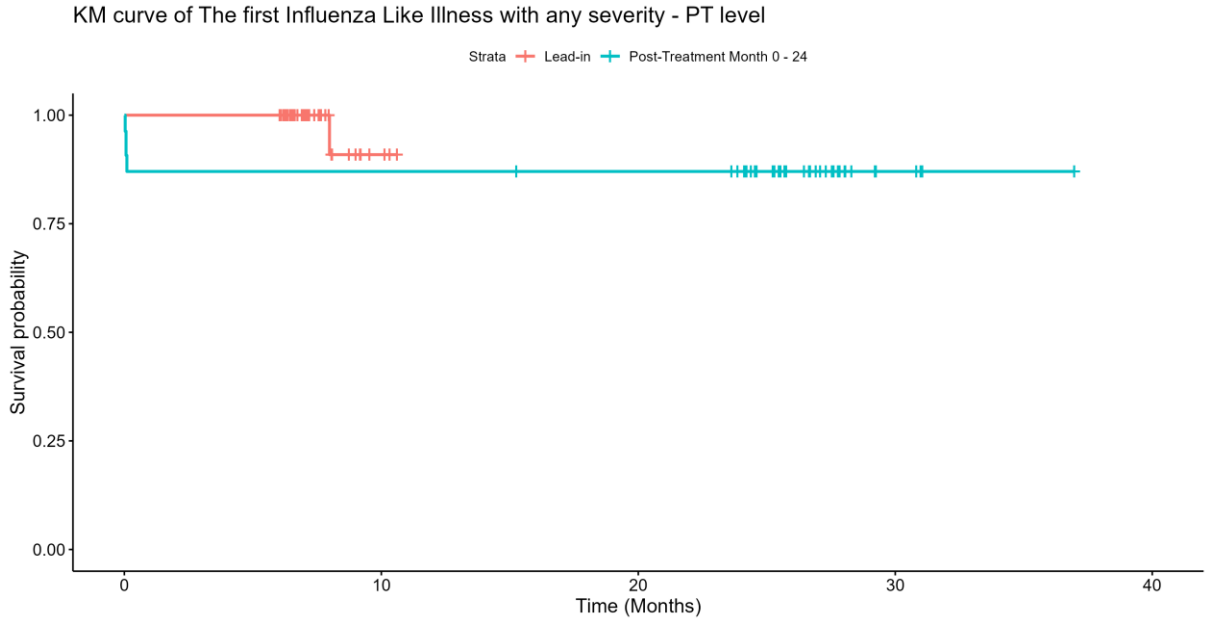

Abbildung 4-24: Erstes Ereignis PT: Grippeähnliche Erkrankung (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

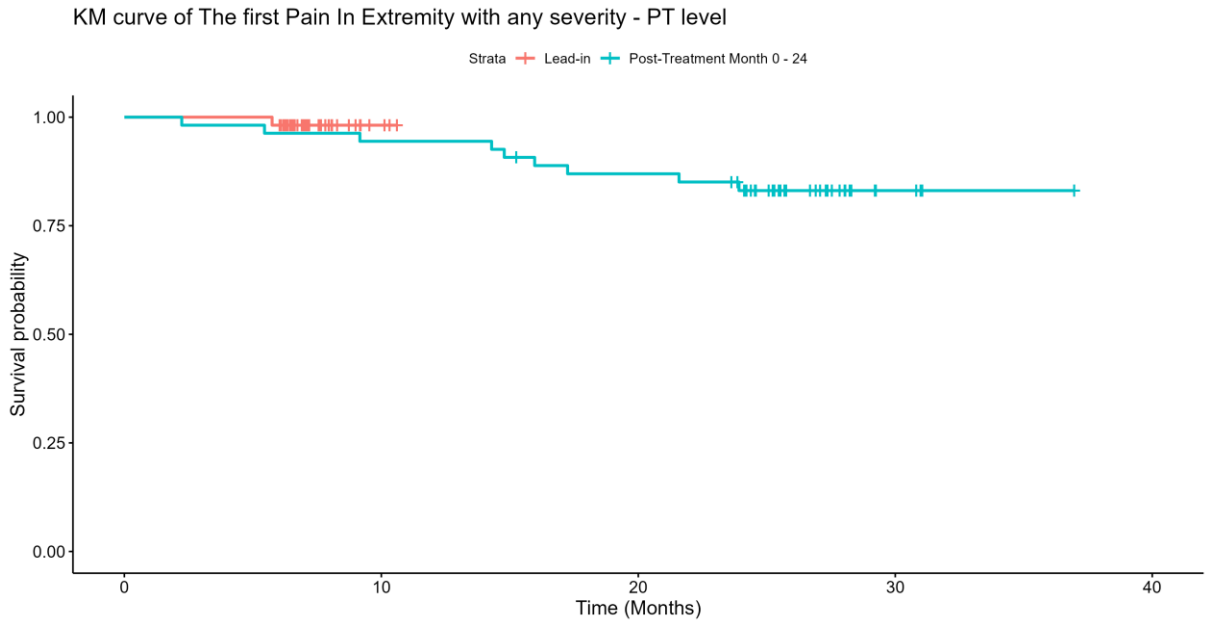

Abbildung 4-25: Erstes Ereignis PT: Schmerzen im Oropharynx (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

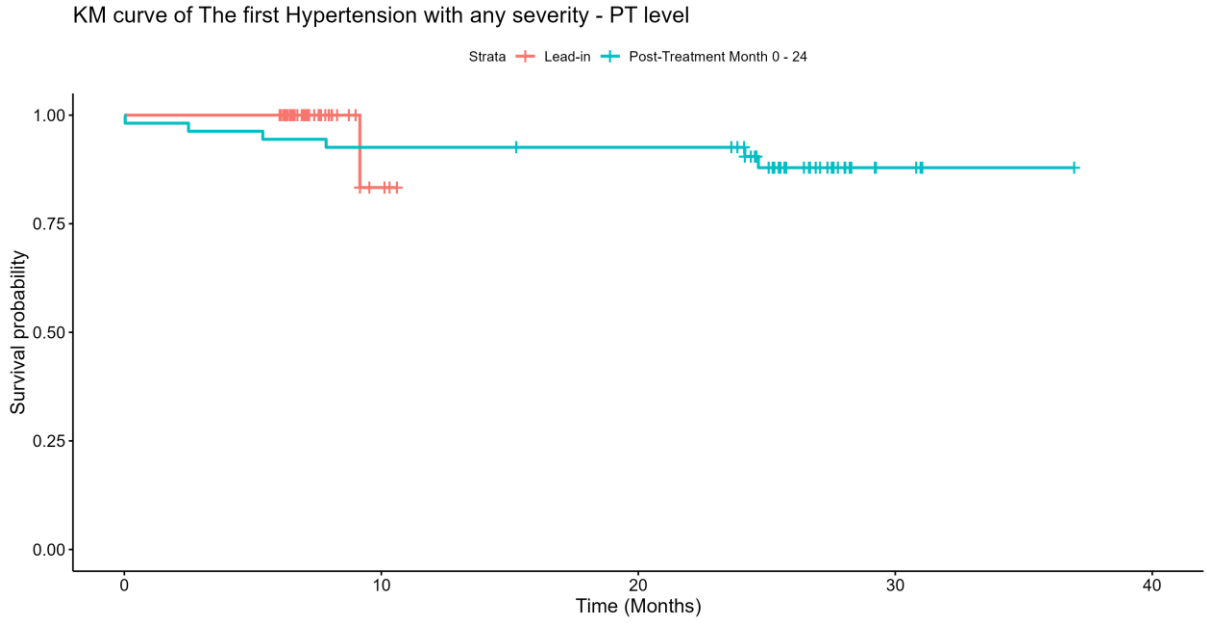

Abbildung 4-26: Erstes Ereignis PT: Hypertonie (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B

Unerwünschte Ereignisse, bei denen es in einer der beiden Behandlungsgruppen zu keinem Ereignis kam, wurden nicht für die Ereigniszeitanalyse herangezogen, da ein statistischer Vergleich hier zu einem unendlichen HR mit dem Cox-Modell führen würde. Für jene UE wurden stattdessen dichotome Analysen mit einem RR und OR mittels Mantel-Haenszel durchgeführt. Dies gilt nachfolgend auch für alle weiteren Sicherheits-Endpunkte für die dieser Fall zutrifft.

Tabelle 4-97: UE nach SOC (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Untersuchungen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	22 (41)	23 [3,24; 163,285] 0,002	45 [2,73; 741,852] 0,008
Untersuchungen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	21 (39)	22 [3,099; 156,185] 0,002	43 [2,605; 709,886] 0,009
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	10 (19)	11 [1,549; 78,093] 0,016	21 [1,231; 358,386] 0,035
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08
Leber- und Gallenerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08
Leber- und Gallenerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	4 (7,4)	5 [0,704; 35,497] 0,107	9 [0,485; 167,171] 0,141
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08
FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-98: UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Covid-19 (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	10 (19)	11 [1,549; 78,093] 0,016	21 [1,231; 358,386] 0,035
Ermüdung (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	14 (26)	15 [2,113; 106,49] 0,007	29 [1,73; 486,161] 0,019
Ermüdung (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	14 (26)	15 [2,113; 106,49] 0,007	29 [1,73; 486,161] 0,019
Husten (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08
Husten (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Kopfschmerzen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	16 (30)	17 [2,395; 120,689] 0,005	33 [1,98; 550,073] 0,015
Kopfschmerzen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	16 (30)	17 [2,395; 120,689] 0,005	33 [1,98; 550,073] 0,015
Alanin-Aminotransferase erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	11 (20)	12 [1,69; 85,192] 0,013	23 [1,355; 390,321] 0,03
Alanin-Aminotransferase erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	11 (20)	12 [1,69; 85,192] 0,013	23 [1,355; 390,321] 0,03
Aspartat-Aminotransferase erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	8 (15)	9 [1,268; 63,894] 0,028	17 [0,981; 294,545] 0,051
Aspartat-Aminotransferase erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	7 (13)	8 [1,127; 56,795] 0,037	15 [0,857; 262,648] 0,063
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	8 (15)	9 [1,268; 63,894] 0,028	17 [0,981; 294,545] 0,051
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	8 (15)	9 [1,268; 63,894] 0,028	17 [0,981; 294,545] 0,051

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4.1.2 UE nach Schweregrad (mild, moderat oder schwer)

Tabelle 4-99: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE (nach Schweregrad) – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung

Sicherheitspopulation	FIX-Routineprophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)
N	**54**	**54**
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE mit mildem, moderatem oder schwerem Schweregrad		
≥ 1 UE (mild), n (%)	37 (69)	54 (100)
≥ 1 UE (moderat), n (%)	9 (17)	37 (69)
≥ 1 UE (schwer), n (%)	2 (4)	11 (20)
FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-100: Zeit bis zum ersten UE (nach Schweregrad) – Studie HOPE-B

Sicherheitspopulation	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert
N	**54**	**54**	**-**
Zeit bis zum ersten UE (mild)			
n (%)	37 (69)	54 (100)	26 [6,33; 106,74] < 0,001
25. Perzentile [95 %-KI]	2,0 [1,2; 3,0]	0,03 [0,03; 0,07]	
50. Perzentile [95 %-KI]	5,5 [3,0; 6,2]	0,10 [0,07; 0,20]	
75. Perzentile [95 %-KI]	9,0 [6,2; NB]	0,36 [0,20; 1,9]	
Zeit bis zum ersten UE (moderat)			
n (%)	9 (17)	37 (69)	6 [2,08; 17,29] 0,001
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [3,4; NB]	1,3 [0,26; 2,6]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	8,7 [2,6; 18]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [18; NB]	
Zeit bis zum ersten UE (schwer)			
n (%)	2 (4)	11 (20)	2 [0,37; 10,92] 0,423
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,9; NB]	33 [15; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	33 [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	33 [NB; NB]	
FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis			

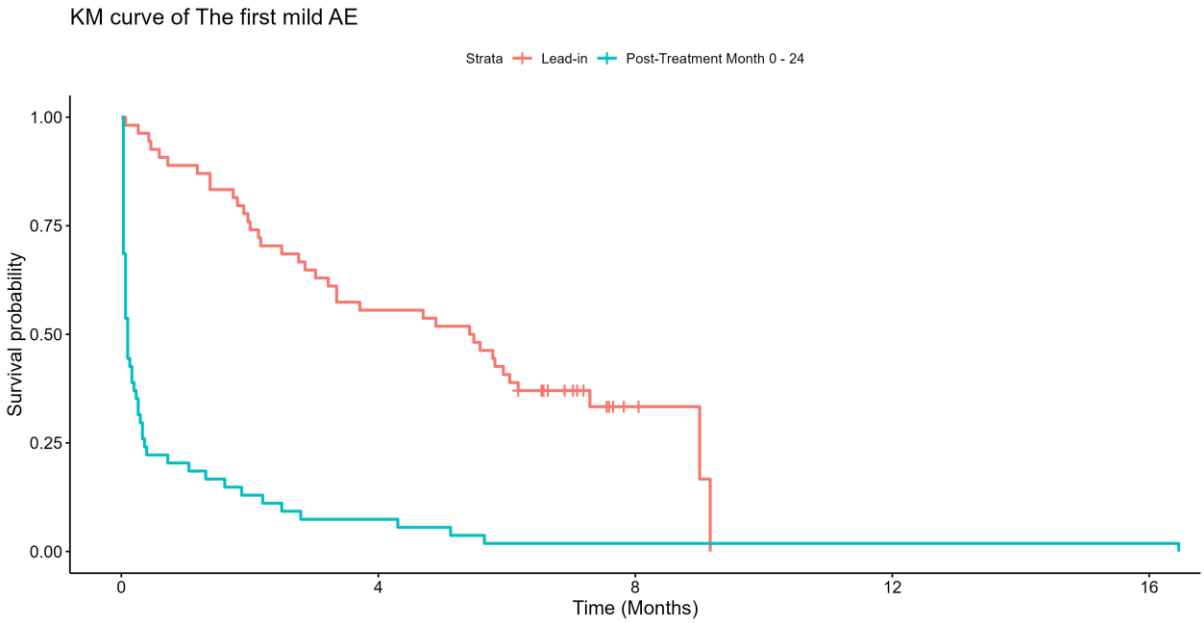

Abbildung 4-27: Zeit bis zum ersten UE (mild) – Studie HOPE-B

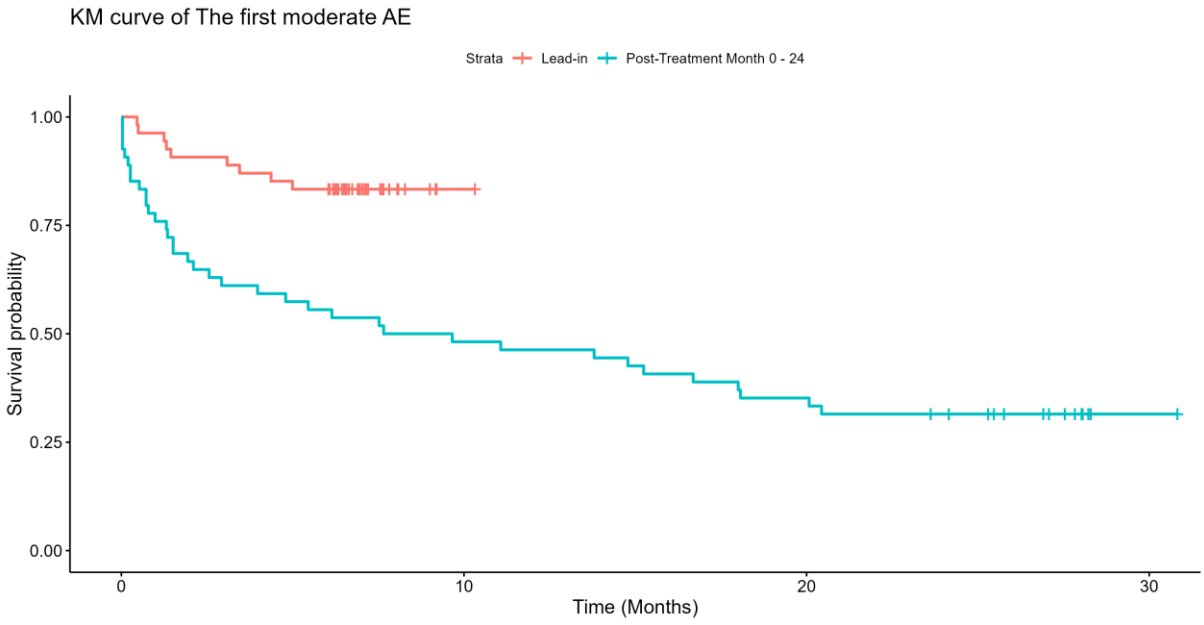

Abbildung 4-28: Zeit bis zum ersten UE (moderat) – Studie HOPE-B

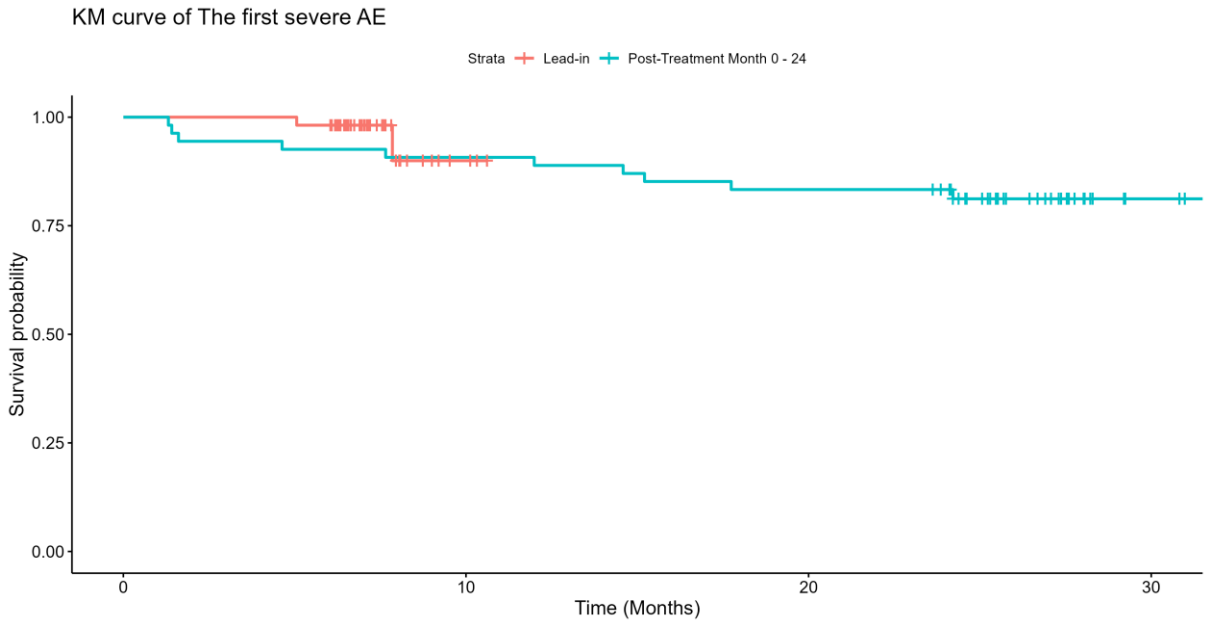

Abbildung 4-29: Zeit bis zum ersten UE (schwer) – Studie HOPE-B

4.3.2.2.3.4.1.3 UE nach Schweregrad (mild) nach SOC und PT

Tabelle 4-101: Patienten mit milden UE nach SOC und PT ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**54**
Patienten mit milden UE nach SOC und PT ≥ 10 %		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	17 (31)	33 (61)
Nasopharyngitis, n (%)	7 (13)	14 (26)
Covid-19, n (%)	0 (0)	7 (13)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	8 (15)	26 (48)
Arthralgie, n (%)	3 (6)	14 (26)
Schmerz in einer Extremität, n (%)	1 (2)	6 (11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	1 (2)	29 (54)
Ermüdung, n (%)	0 (0)	14 (26)
Grippeähnliche Erkrankung, n (%)	1 (2)	7 (13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	6 (11)	22 (41)
Übelkeit, n (%)	2 (4)	6 (11)
Diarrhoe, n (%)	1 (2)	6 (11)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	6 (11)	18 (33)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**54**
Patienten mit milden UE nach SOC und PT ≥ 10 %		
Mediastinums, n (%)		
Schmerzen im Oropharynx, n (%)	2 (4)	7 (13)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	4 (7)	17 (31)
Untersuchungen, n (%)	0 (0)	19 (35)
Aspartat-Aminotransferase erhöht, n (%)	0 (0)	8 (15)
Alanin-Aminotransferase erhöht, n (%)	0 (0)	6 (11)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, n (%)	0 (0)	6 (11)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0)	13 (24)
Kopfschmerzen, n (%)	0 (0)	11 (20)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)	4 (7)	9 (17)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	3 (6)	7 (13)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	0 (0)	8 (15)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	2 (4)	6 (11)
Gefäßerkrankungen, n (%)	2 (4)	6 (11)
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	0 (0)	6 (11)

FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-102: Auftreten des ersten Ereignisses nach SOC (mild) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mild)			
n (%)	17 (31)	33 (61)	2 [0,97; 4,12] 0,061
25. Perzentile [95 %-KI]	6,0 [2,9; 10]	1,1 [0,30; 3,1]	
50. Perzentile [95 %-KI]	10 [10; NB]	15 [3,1; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [10; NB]	32 [NB; NB]	

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (mild)			
n (%)	8 (15)	26 (48)	4 [1,5; 10,66] 0,006
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [6,4; NB]	2,2 [0,46; 6,1]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [6,1; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mild)			
n (%)	1 (2)	29 (54)	1615474784,5 [0; Inf] 0,998
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,0; NB]	0,10 [0,07; 0,43]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	4,5 [0,43; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mild)			
n (%)	6 (11)	22 (41)	4,5 [1,52; 13,3] 0,007
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	3,5 [0,20; 12]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [12; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (mild)			
n (%)	6 (11)	18 (33)	2,8 [1,01; 7,77] 0,048
25. Perzentile [95 %-KI]	9,0 [9,0; NB]	6,0 [1,1; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [9,0; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mild)			
n (%)	4 (7)	17 (31)	2,7 [0,71; 10,05] 0,147
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,3; NB]	23 [1,3; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [28; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mild)			
n (%)	4 (7)	9 (17)	2,3 [0,6; 9,02] 0,220
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [4,7; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mild)			
n (%)	3 (6)	7 (13)	2 [0,5; 8] 0,327
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	30 [30; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [30; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Psychiatrische Erkrankungen (mild)			
n (%)	2 (4)	6 (11)	2 [0,37; 10,92] 0,423
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Gefäßerkrankungen (mild)			
n (%)	2 (4)	6 (11)	2,5 [0,49; 12,89] 0,273
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,3; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; Inf: Infinity (unendlich); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

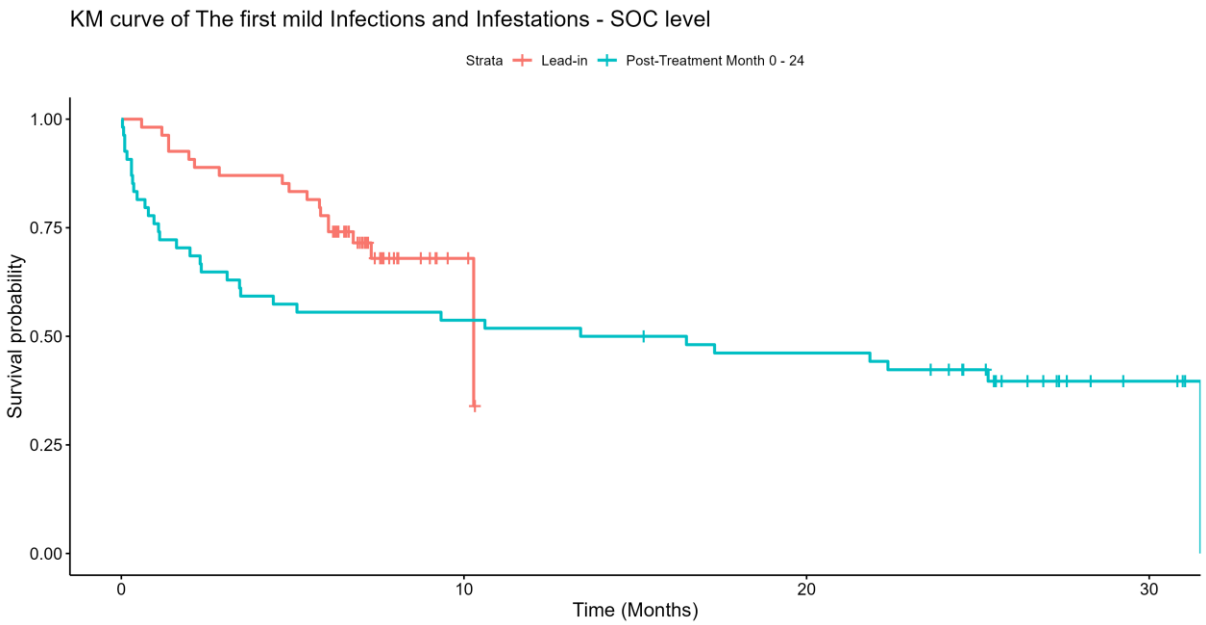

Abbildung 4-30: Erstes Ereignis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mild) – Studie HOPE-B

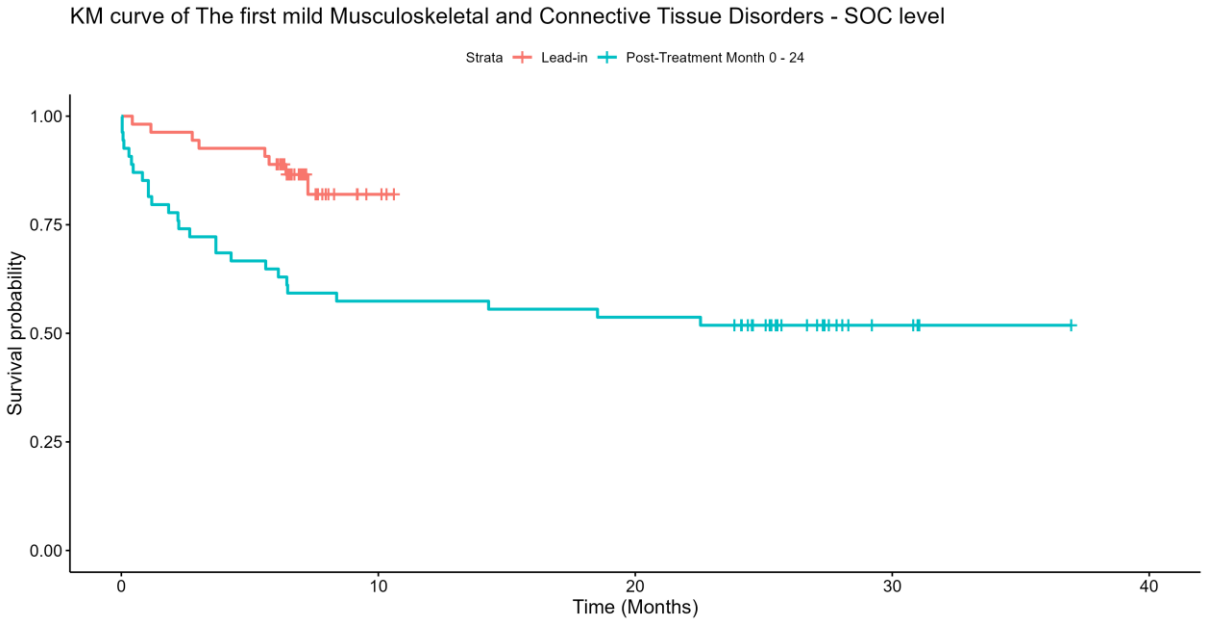

Abbildung 31: Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (mild) – Studie HOPE-B

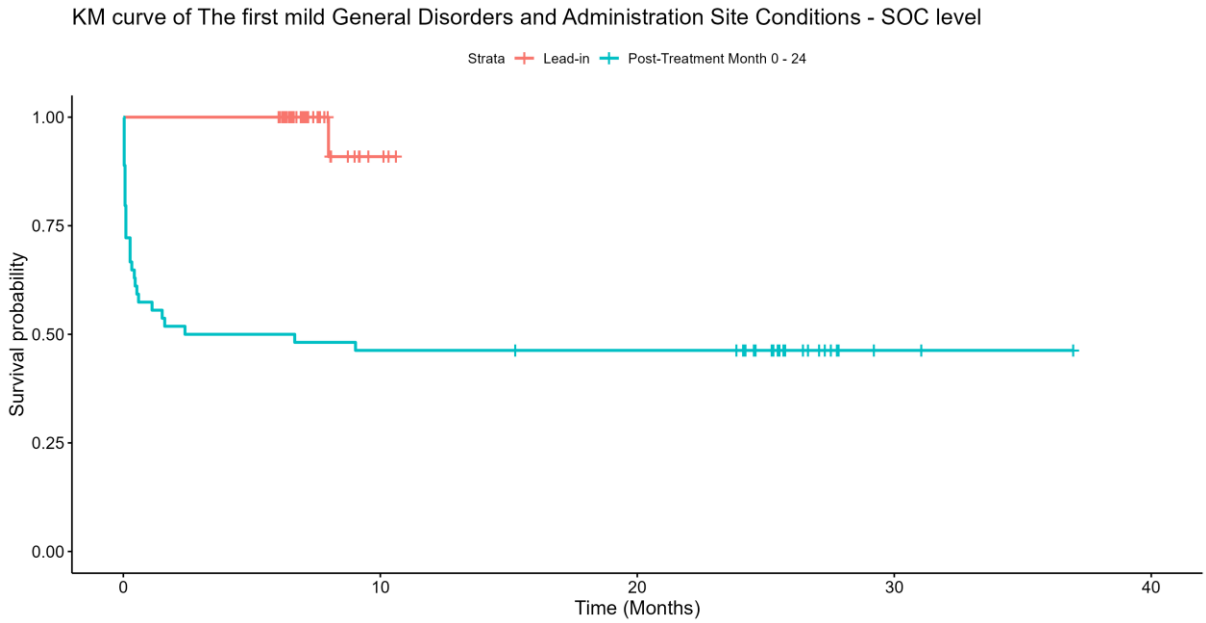

Abbildung 4-32: Erstes Ereignis SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mild) – Studie HOPE-B

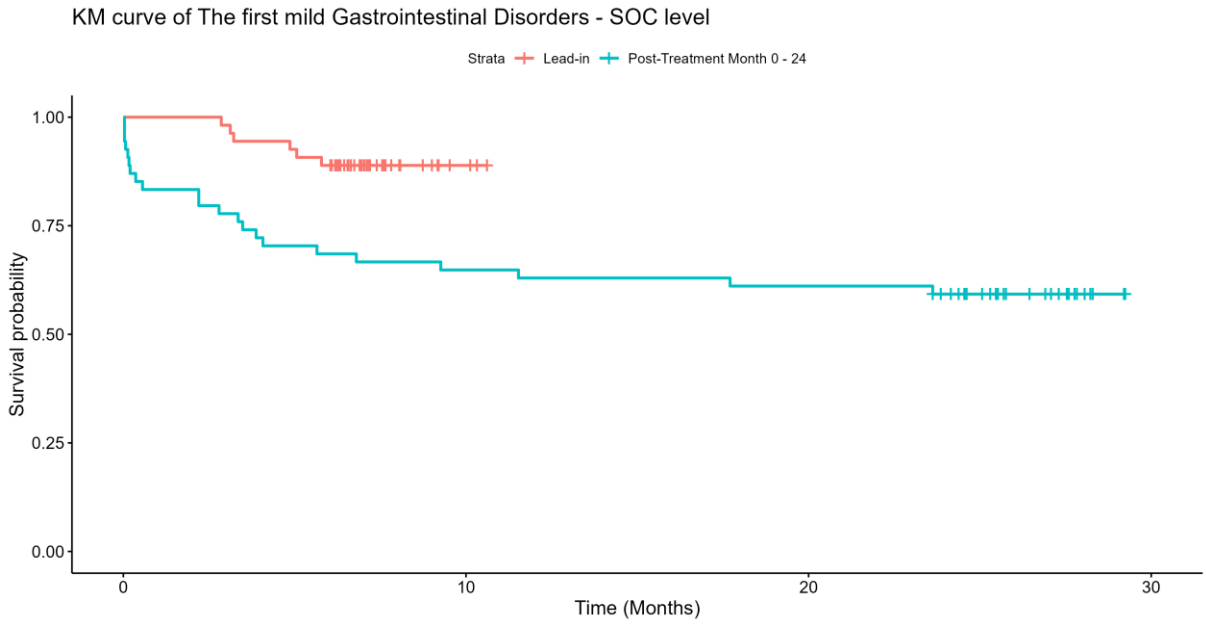

Abbildung 4-33: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mild) – Studie HOPE-B

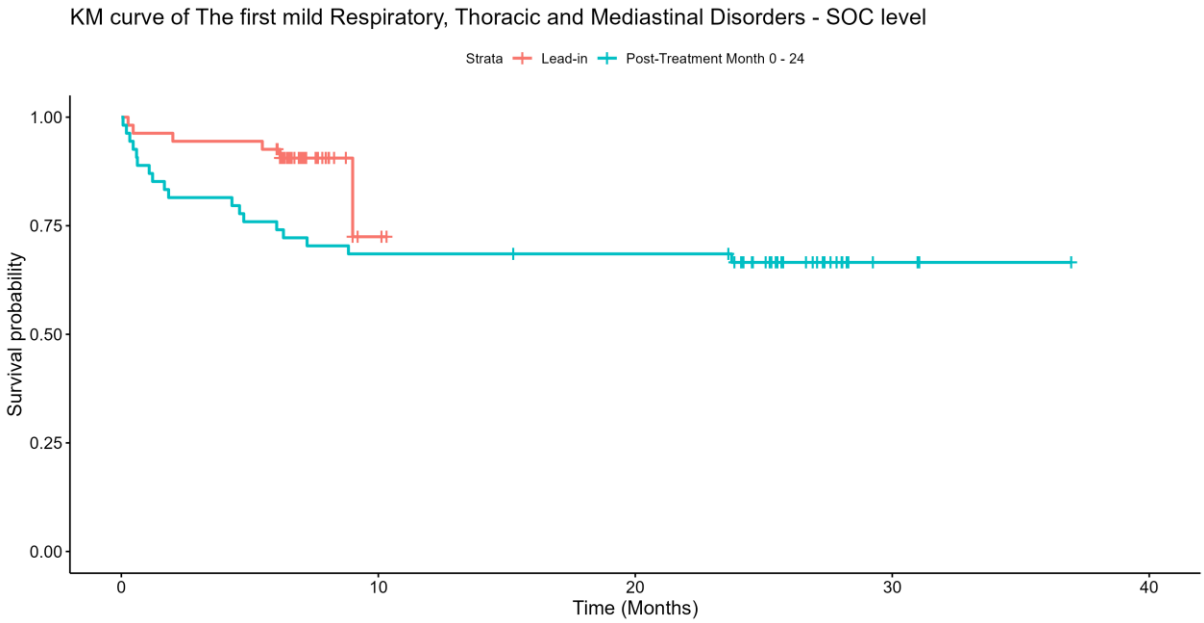

Abbildung 4-34: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (mild) – Studie HOPE-B

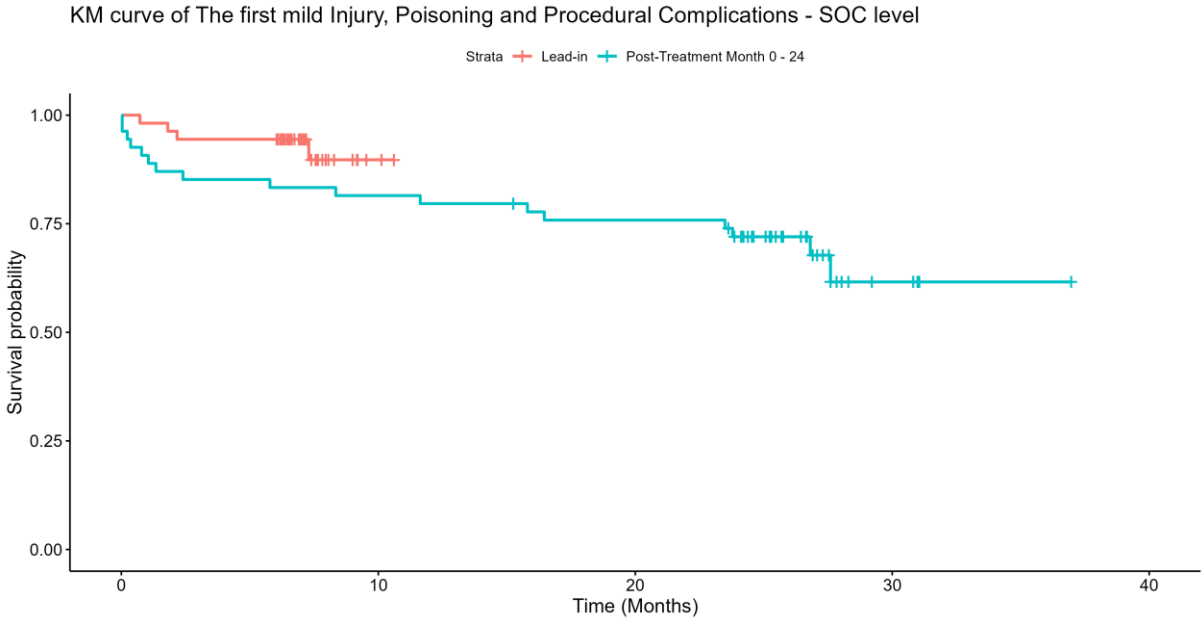

Abbildung 4-35: Erstes Ereignis SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mild) – Studie HOPE-B

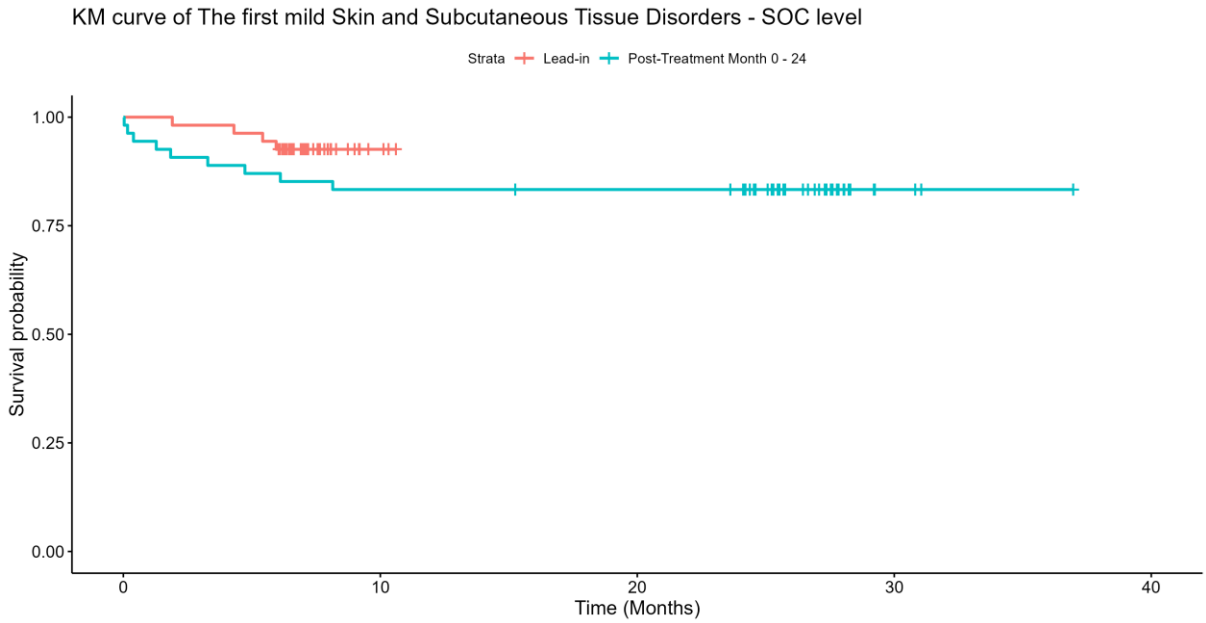

Abbildung 4-36: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mild) – Studie HOPE-B

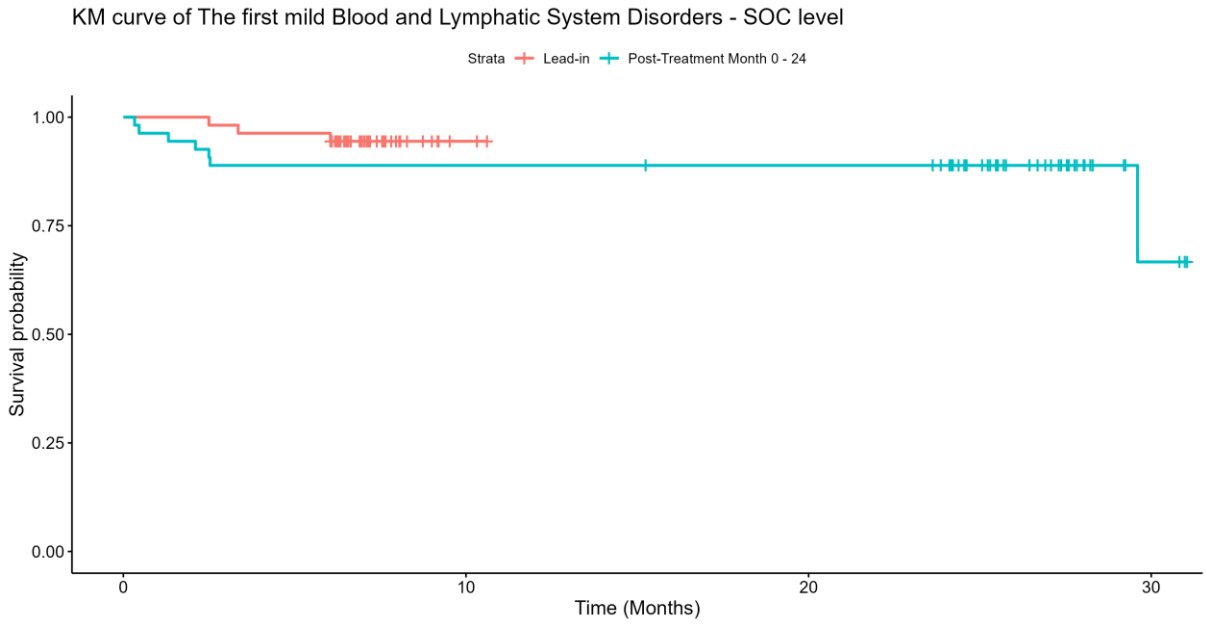

Abbildung 4-37: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mild) – Studie HOPE-B

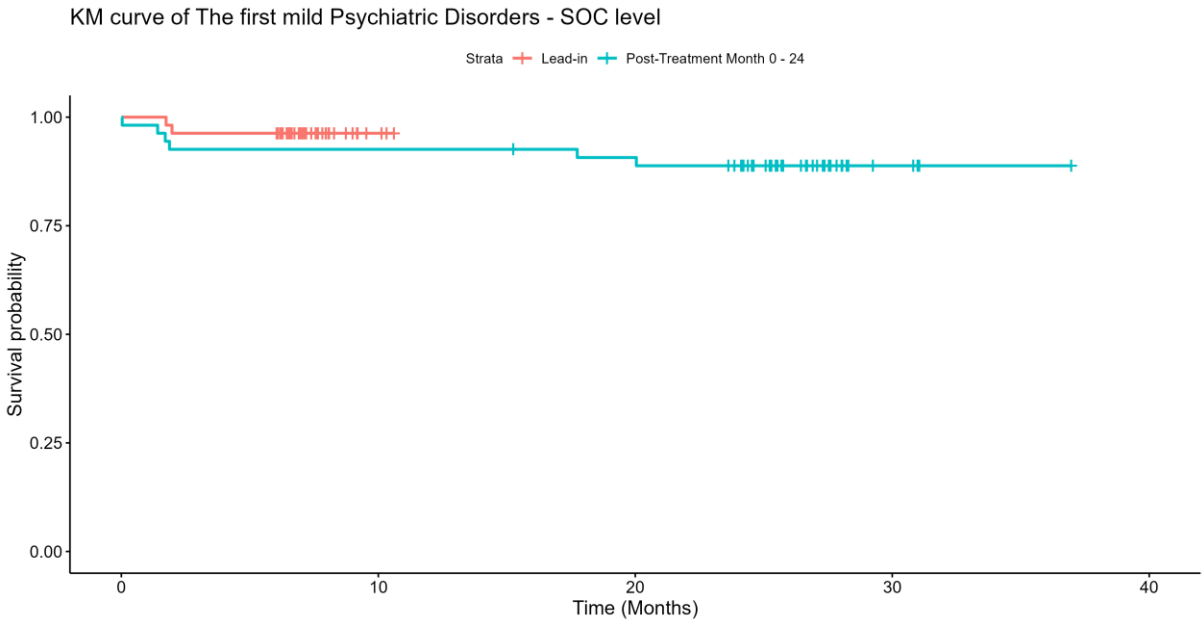

Abbildung 4-38: Erstes Ereignis SOC: Psychiatrische Erkrankungen (mild) – Studie HOPE-B

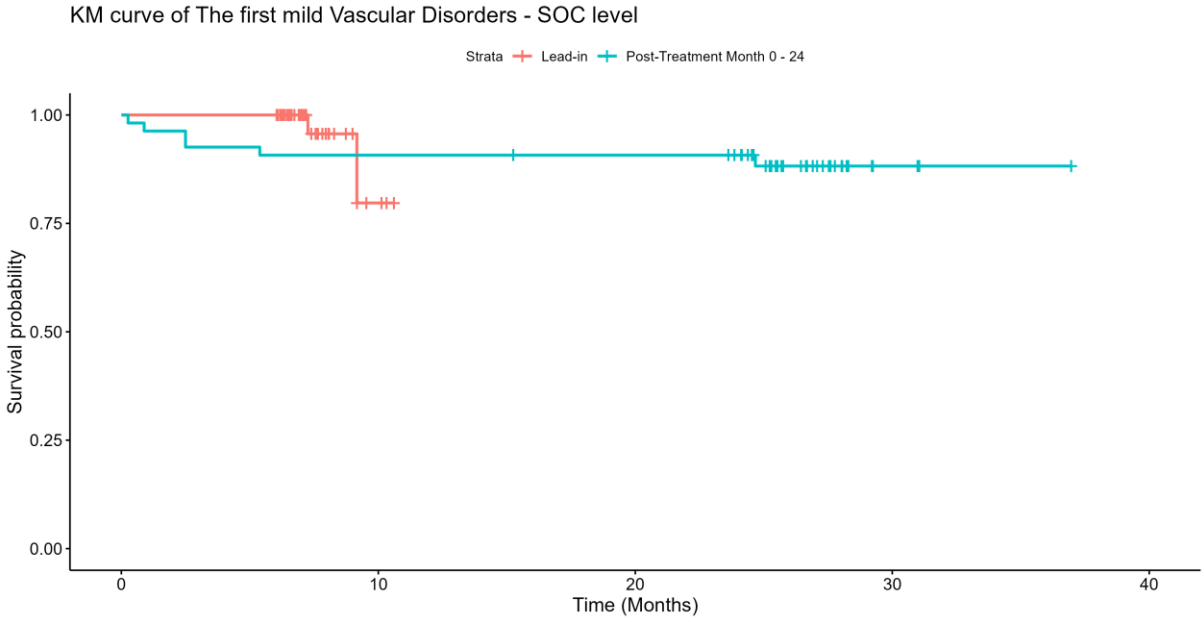

Abbildung 4-39: Erstes Ereignis SOC: Gefäßerkrankungen (mild) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-103: Auftreten des ersten Ereignisses nach PT (mild) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Nasopharyngitis (mild)			
n (%)	7 (13)	14 (26)	3 [0,97; 9,3] 0,057
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [6,8; NB]	17 [1,1; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Arthralgie (mild)			
n (%)	3 (6)	14 (26)	6 [1,34; 26,81] 0,019
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,6; NB]	10 [1,1; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,6; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Schmerz in einer Extremität (mild)			
n (%)	1 (2)	6 (11)	1 [0,06; 15,99] 1,00
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Grippeähnliche Erkrankung (mild)			
n (%)	1 (2)	7 (13)	1615474788,9 [0; Inf] 0,999
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,0; NB]	NB [0,10; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Übelkeit (mild)			
n (%)	2 (4)	6 (11)	2 [0,37; 10,92] 0,423
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,5; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Diarrhoe (mild)			
n (%)	1 (2)	6 (11)	4 [0,45; 35,79] 0,215
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,5; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Schmerzen im Oropharynx (mild)			
n (%)	2 (4)	7 (13)	3 [0,61; 14,86] 0,178
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [8,8; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR: Hazard Ratio; Inf: Infinity (unendlich); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term			

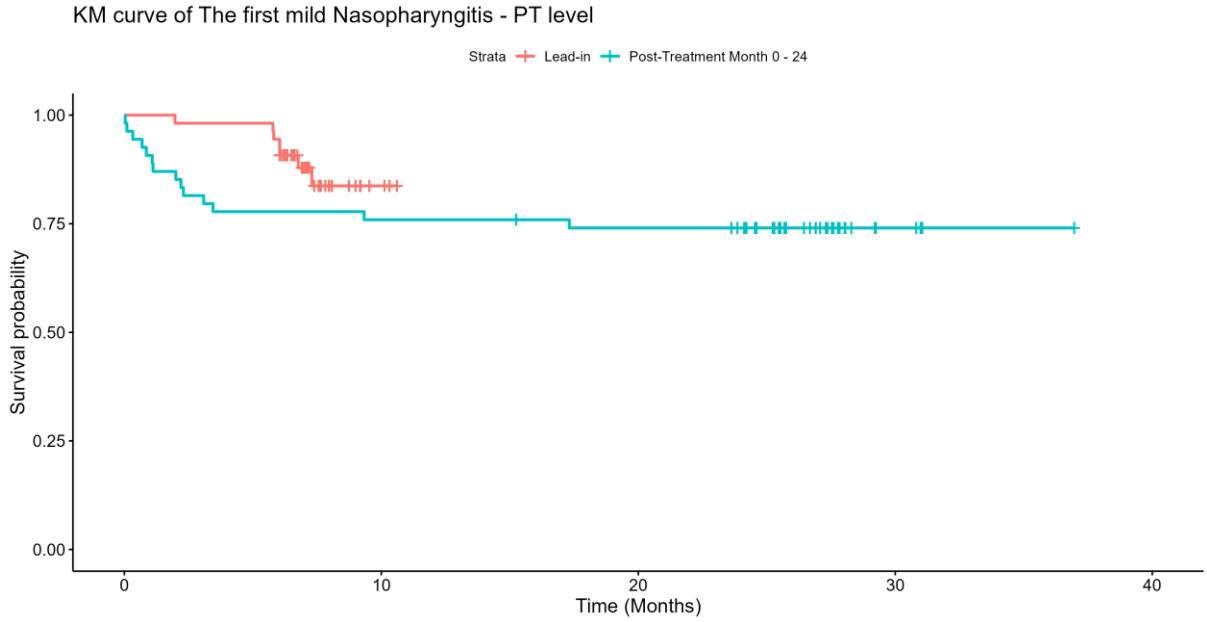

Abbildung 4-40: Erstes Ereignis PT: Nasopharyngitis (mild) – Studie HOPE-B

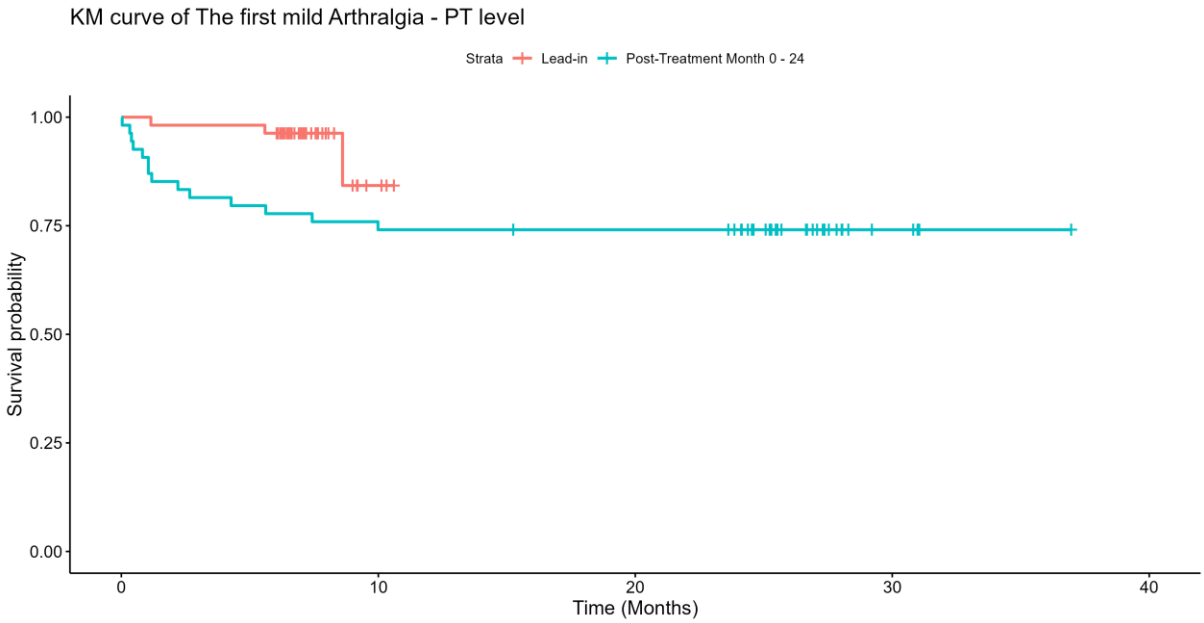

Abbildung 4-41: Erstes Ereignis PT: Arthralgie (mild) – Studie HOPE-B

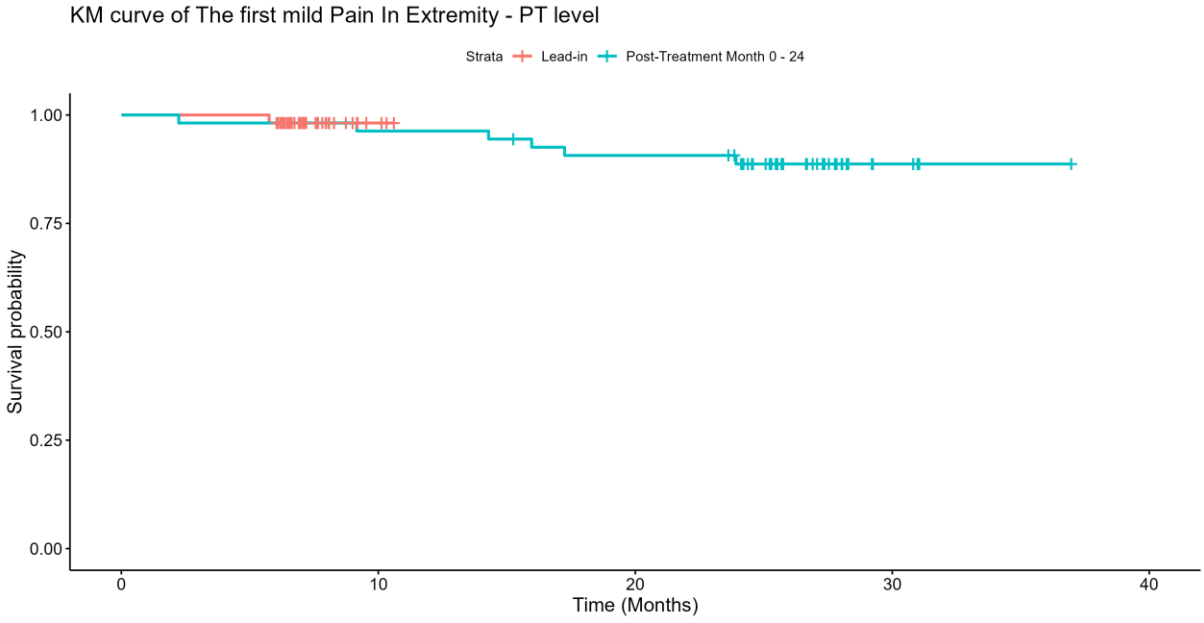

Abbildung 4-42: Erstes Ereignis PT: Schmerz in einer Extremität (mild) – Studie HOPE-B

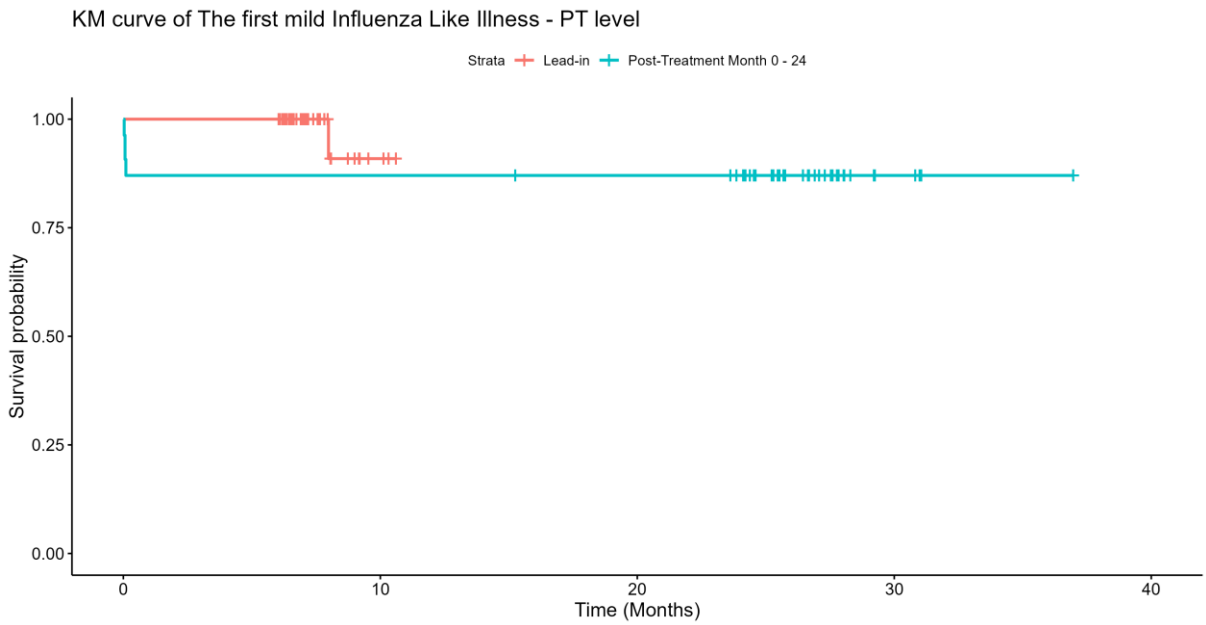

Abbildung 4-43: Erstes Ereignis PT: Grippeähnliche Erkrankung (mild) – Studie HOPE-B

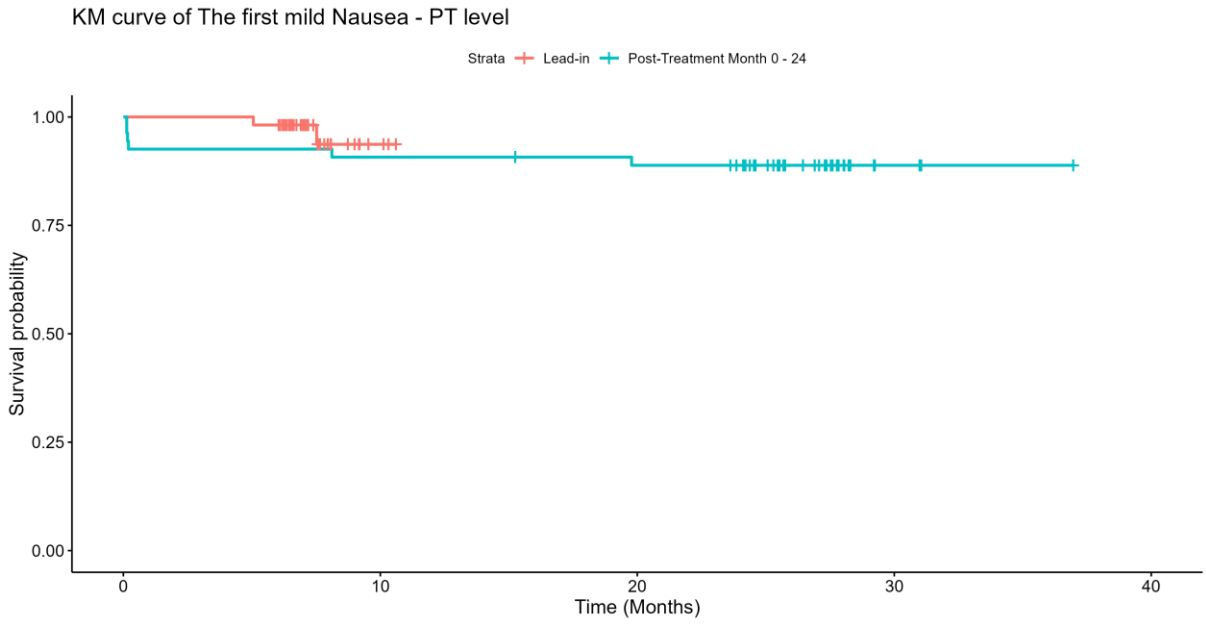

Abbildung 4-44: Erstes Ereignis PT: Übelkeit (mild) – Studie HOPE-B

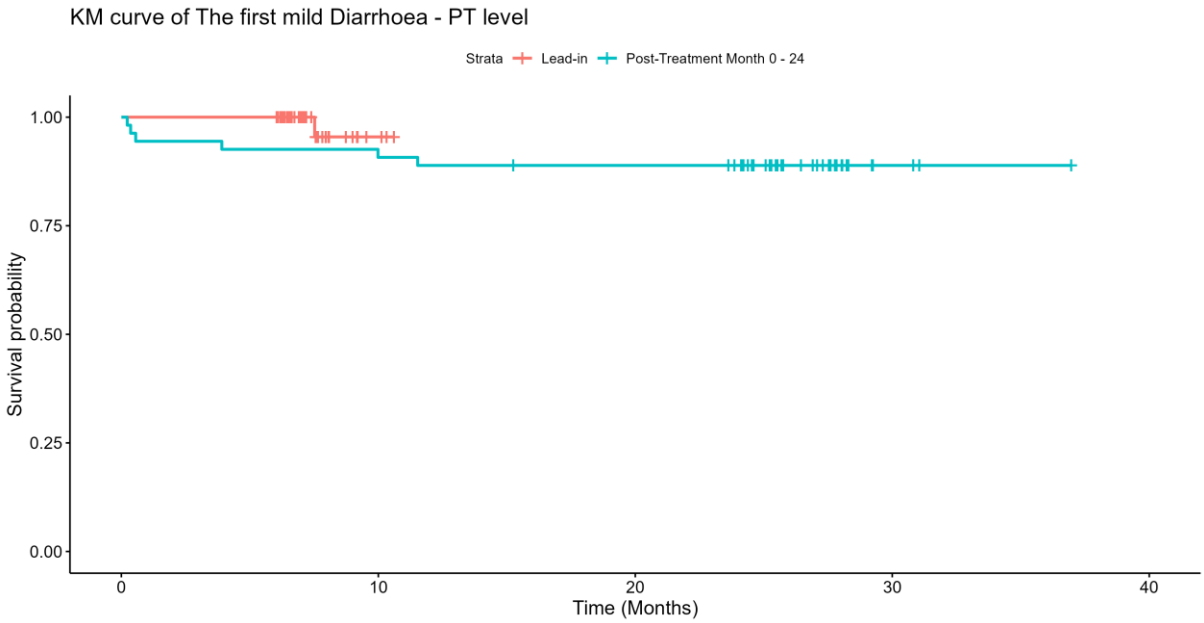

Abbildung 4-45: Erstes Ereignis PT: Diarrhoe (mild) – Studie HOPE-B

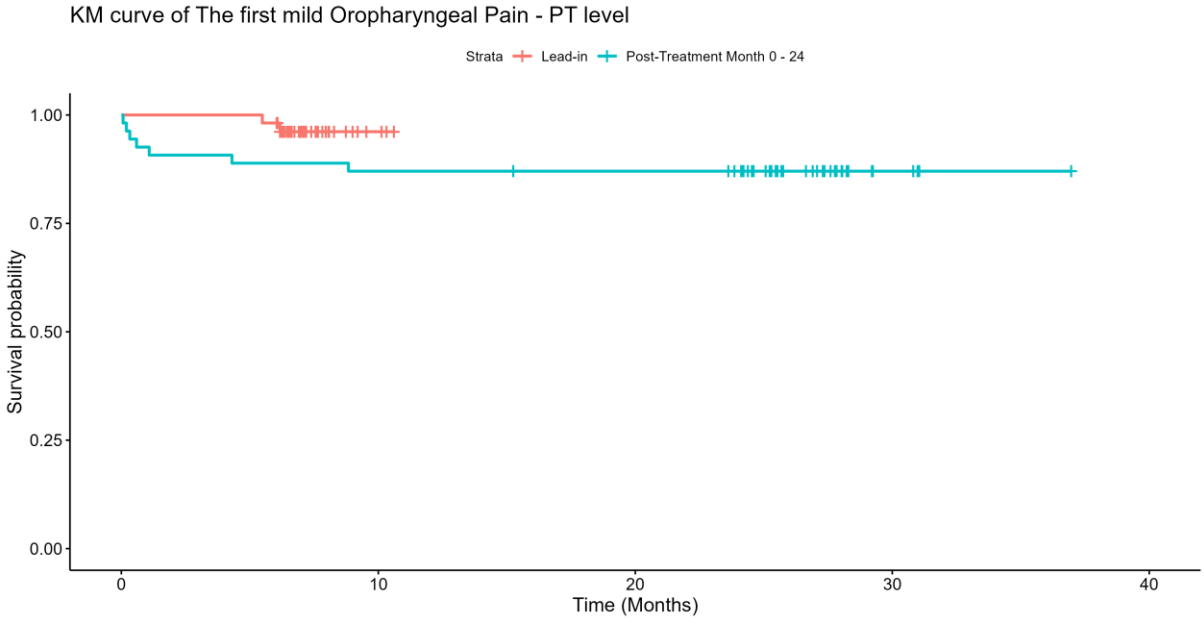

Abbildung 4-46: Erstes Ereignis PT: Schmerzen im Oropharynx (mild) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-104: Patienten mit UE nach SOC (mild) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Untersuchungen (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	19 (35)	20 [2,817; 141,987] 0,003	39 [2,355; 645,956] 0,011
Untersuchungen (mild) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	18 (33)	19 [2,676; 134,887] 0,003	37 [2,23; 613,993] 0,012
Erkrankungen des Nervensystems (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	13 (24)	14 [1,972; 99,391] 0,008	27 [1,605; 454,21] 0,022
Erkrankungen des Nervensystems (mild) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	13 (24)	14 [1,972; 99,391] 0,008	27 [1,605; 454,21] 0,022
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	8 (15)	9 [1,268; 63,894] 0,028	17 [0,981; 294,545] 0,051
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mild) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	5 (9)	6 [0,845; 42,596] 0,073	11 [0,608; 198,941] 0,104
Leber- und Gallenerkrankungen (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-105: Patienten mit UE nach PT (mild) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Covid-19 (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	7 (13)	8 [1,127; 56,795] 0,037	15 [0,857; 262,648] 0,063
Ermüdung (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	14 (26)	15 [2,113; 106,49] 0,007	29 [1,73; 486,161] 0,019
Ermüdung (mild) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	14 (26)	15 [2,113; 106,49] 0,007	29 [1,73; 486,161] 0,019
Aspartat-Aminotransferase erhöht (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	8 (15)	9 [1,268; 63,894] 0,028	17 [0,981; 294,545] 0,051
Aspartat-Aminotransferase erhöht (mild) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	7 (13)	8 [1,127; 56,795] 0,037	15 [0,857; 262,648] 0,063
Alanin-Aminotransferase erhöht (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08
Alanin-Aminotransferase erhöht (mild) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (mild) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	6 (11)	7 [0,986; 49,695] 0,051	13 [0,732; 230,775] 0,08

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Kopfschmerzen (mild) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	11 (20)	12 [1,69; 85,192] 0,013	23 [1,355; 390,321] 0,03
Kopfschmerzen (mild) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	11 (20)	12 [1,69; 85,192] 0,013	23 [1,355; 390,321] 0,03

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4.1.4 UE nach Schweregrad (moderat) nach SOC und PT

Tabelle 4-106: Patienten mit moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung

Sicherheitspopulation	FIX-Routineprophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)
N	**54**	**54**
Patienten mit moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 %		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	5 (9)	15 (28)
Arthralgie, n (%)	1 (2)	8 (15)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	2 (4)	13 (24)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0)	11 (20)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt, n (%)	1 (2)	7 (13)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	0 (0)	8 (15)
Untersuchungen, n (%)	0 (0)	7 (13)

FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-107: Auftreten des ersten Ereignisses nach SOC (moderat) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (moderat)			
n (%)	5 (9)	15 (28)	1,2 [0,34; 4,65] 0,739
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	21 [11; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [29; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [29; NB]	
Erstes Ereignis Infektionen und parasitäre Erkrankungen (moderat)			
n (%)	2 (4)	13 (24)	5 [0,58; 42,8] 0,142
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [15; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt (moderat)			
n (%)	1 (2)	7 (13)	2 [0,18; 22,06] 0,571
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [20; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

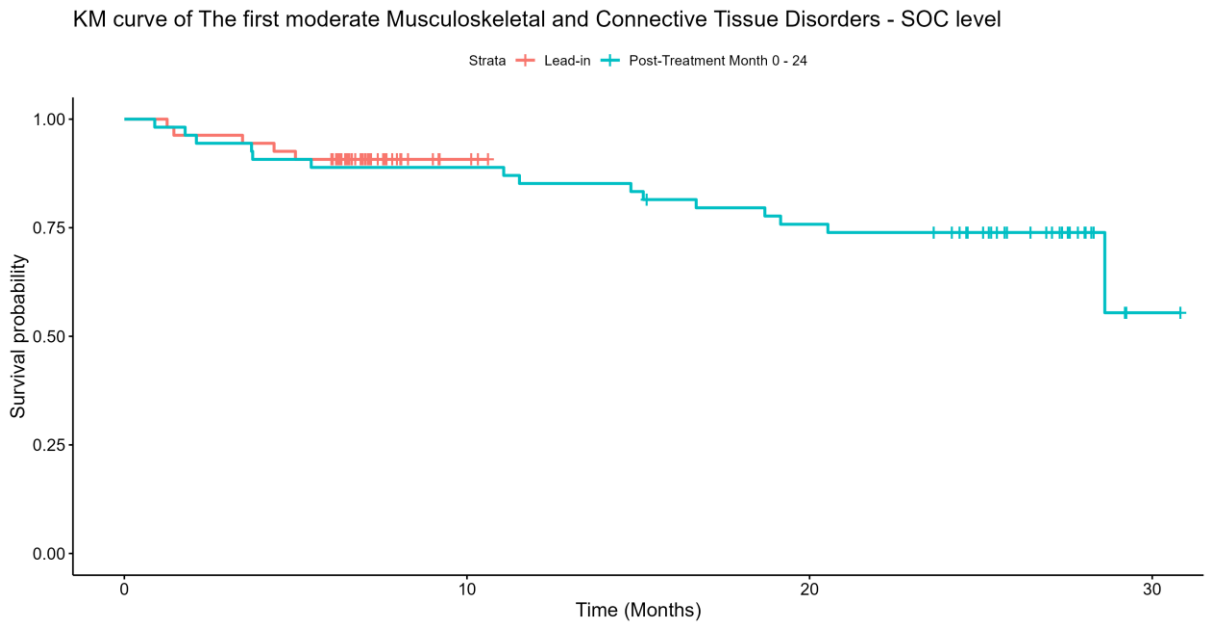

Abbildung 4-47: Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (moderat) – Studie HOPE-B

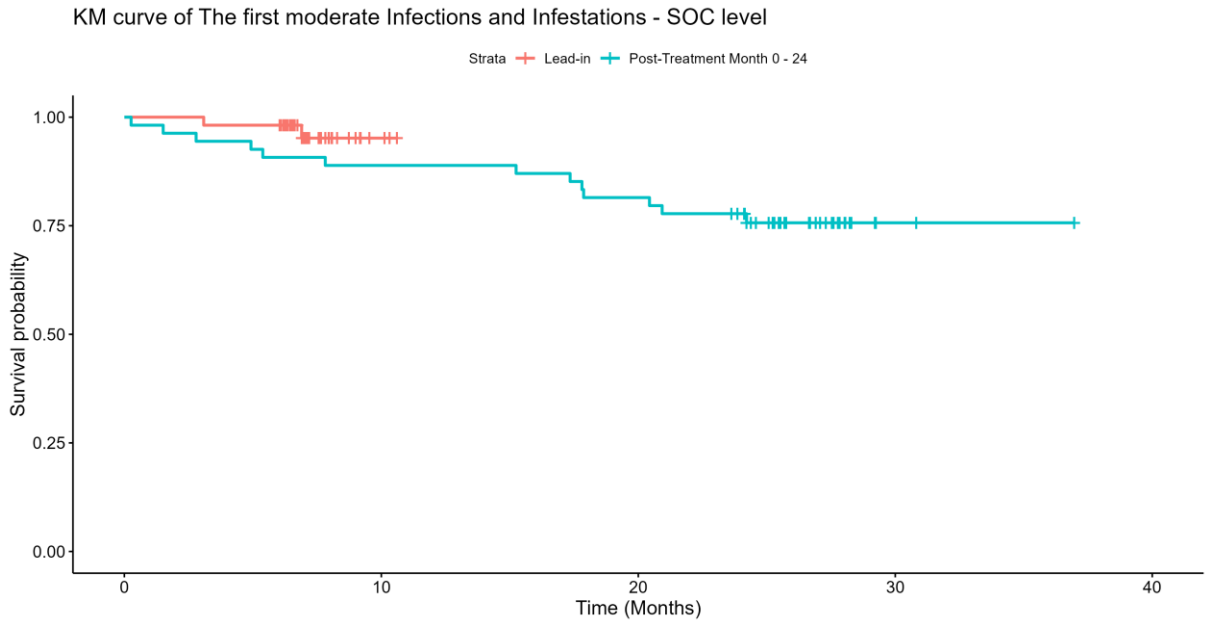

Abbildung 4-48: Erstes Ereignis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (moderat) – Studie HOPE-B

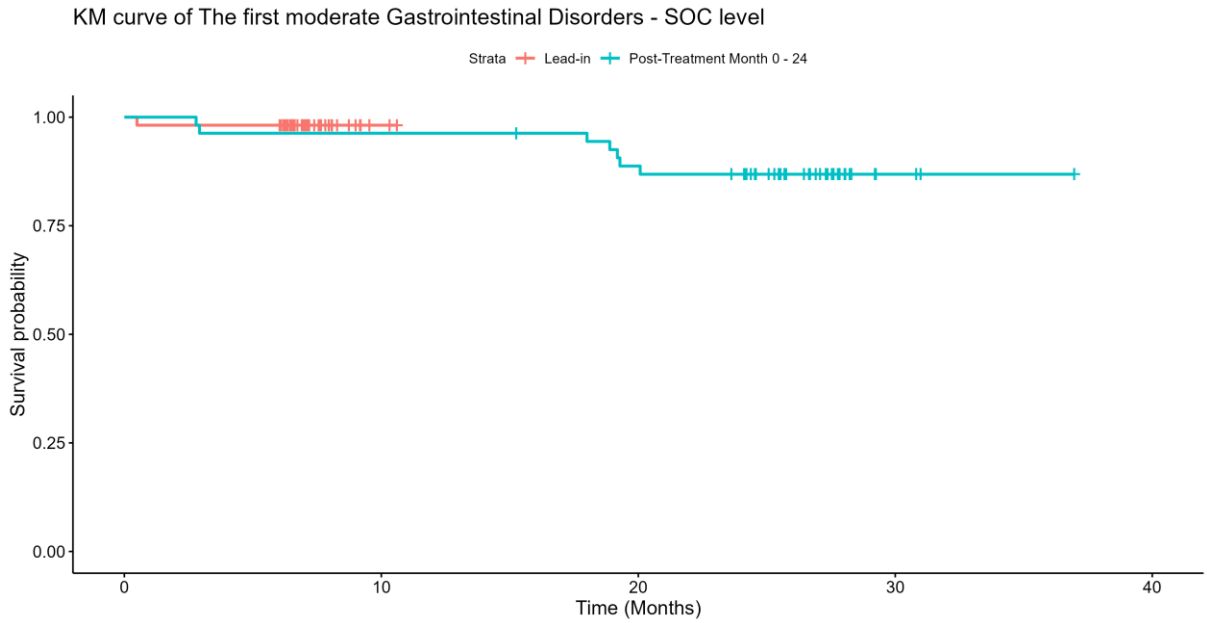

Abbildung 4-49: Erstes Ereignis SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (moderat) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-108: Auftreten des ersten Ereignisses nach PT (moderat) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis Arthralgie (moderat)			
n (%)	1 (2)	8 (15)	2 [0,18; 22,06] 0,571
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [19; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term			

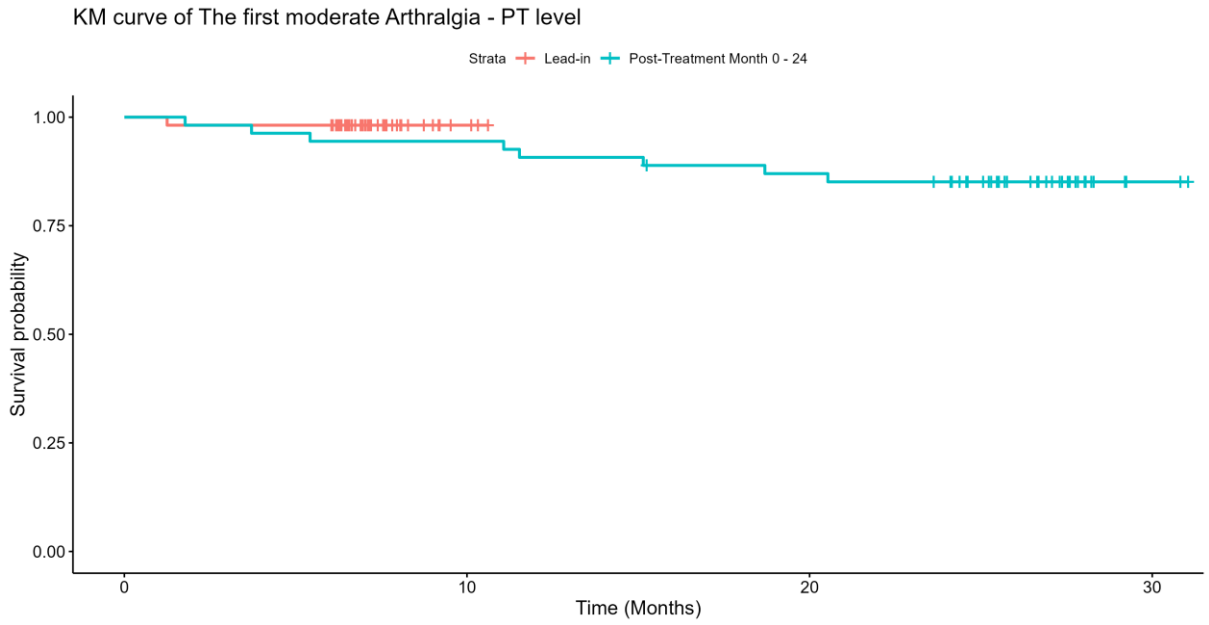

Abbildung 4-50: Erstes Ereignis PT: Arthralgie (moderat) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-109: Patienten mit UE nach SOC (moderat) ≥ 10 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Erkrankungen des Nervensystems (moderat) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	11 (20)	12 [1,69; 85,192] 0,013	23 [1,355; 390,321] 0,03
Erkrankungen des Nervensystems (moderat) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	11 (20)	12 [1,69; 85,192] 0,013	23 [1,355; 390,321] 0,03
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (moderat) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	8 (15)	9 [1,268; 63,894] 0,028	17 [0,981; 294,545] 0,051
Untersuchungen (moderat) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	7 (13)	8 [1,127; 56,795] 0,037	15 [0,857; 262,648] 0,063

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Untersuchungen (moderat) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	7 (13)	8 [1,127; 56,795] 0,037	15 [0,857; 262,648] 0,063

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4.1.5 UE nach Schweregrad (schwer) nach SOC und PT

Tabelle 4-110: Patienten mit schweren UE nach SOC und PT ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung

Sicherheitspopulation	FIX-Routineprophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)
N	**54**	**54**
Patienten mit schweren UE nach SOC und PT ≥ 5 %		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0)	3 (6)

FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-111: Patienten mit UE nach SOC (schwer) ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwer) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	3 (6)	4 [0,563; 28,397] 0,166	7 [0,362; 135,524] 0,199
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwer) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	3 (6)	4 [0,563; 28,397] 0,166	7 [0,362; 135,524] 0,199

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4.2 SUE

Tabelle 4-112: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**54**
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE		
≥ 1 SUE, n (%)	4 (7)	14 (26)
FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-113: Zeit bis zum ersten SUE – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Zeit bis zum ersten SUE			
n (%)	4 (7)	14 (26)	1,7 [0,51; 5,98] 0,372
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,9; NB]	33 [7,5; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	33 [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	33 [NB; NB]	
FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

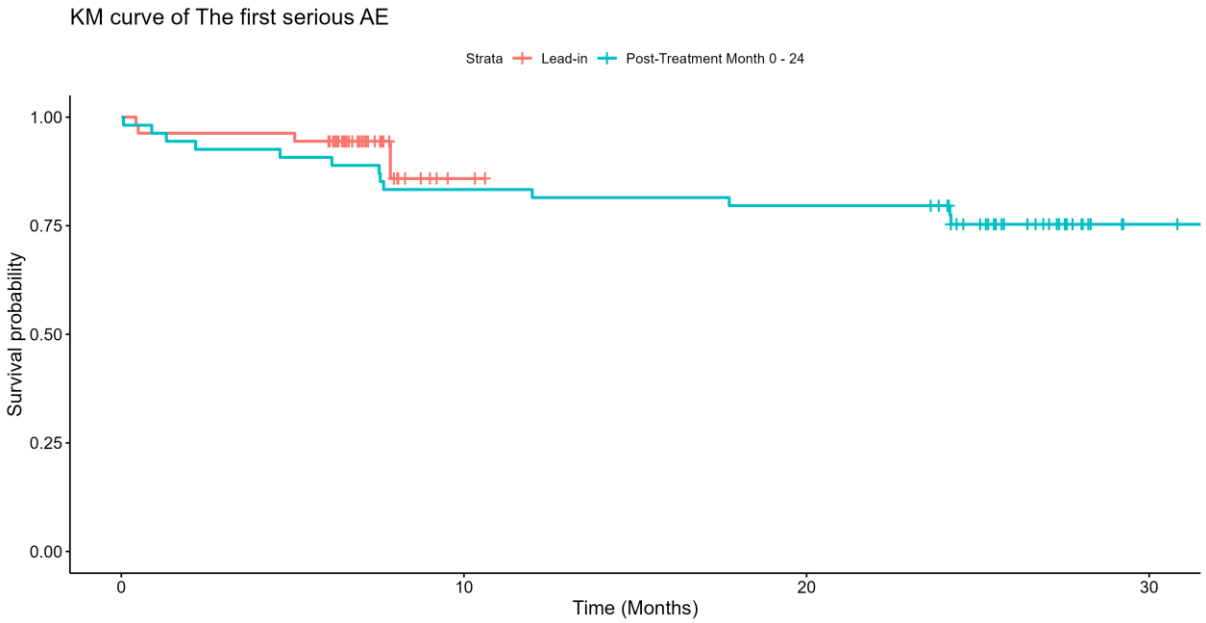

Abbildung 4-51: Zeit bis zum ersten SUE – Studie HOPE-B

4.3.2.2.3.4.2.1 SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-114: Patienten mit SUE nach SOC und PT ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Deskriptive Auflistung

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**54**
Patienten mit SUE nach SOC und PT ≥ 5 %		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	3 (6)	2 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0)	3 (6)

FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-115: Auftreten des ersten SUE nach SOC ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE)			
n (%)	3 (6)	2 (4)	0,7 [0,11; 3,99] 0,657
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [7,9; NB]	NB [NB; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

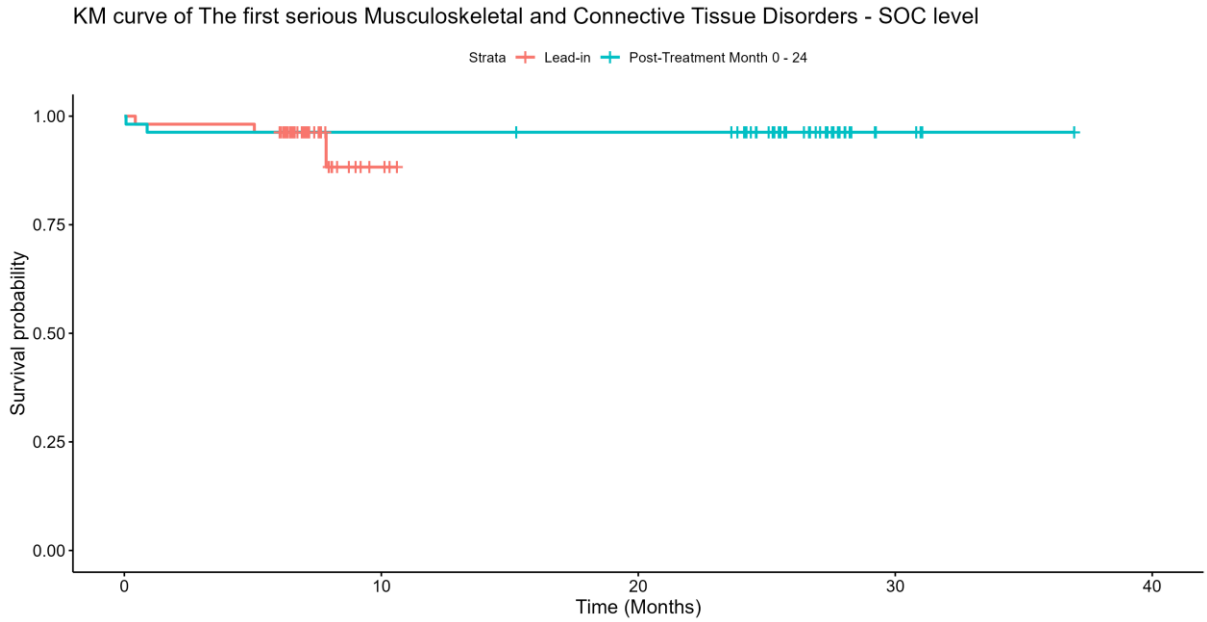

Abbildung 4-52: Erstes Ereignis SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-116: Patienten mit SUE nach SOC ≥ 5 % – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	3 (6)	4 [0,563; 28,397] 0,166	7 [0,362; 135,524] 0,199
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	2 (4)	3 [0,423; 21,298] 0,275	5 [0,24; 104,153] 0,303

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4.3 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Tabelle 4-117: Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Therapieabbrüche aufgrund von UE (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	1 (2)	2 [0,282; 14,199] 0,498	3 [0,122; 73,647] 0,511
Therapieabbrüche aufgrund von UE (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	1 (2)	2 [0,282; 14,199] 0,498	3 [0,122; 73,647] 0,511

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-118: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – Studie HOPE-B

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**54**
Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT		
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	0 (0)	1 (2)
Überempfindlichkeit, n (%)	0 (0)	1 (2)

FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4.4 AESI

4.3.2.2.3.4.4.1 AESI (unabhängig vom Schweregrad)

Tabelle 4-119: Patienten mit ≥ 1 AESI (unabhängig vom Schweregrad) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Patienten mit ≥ 1 AESI (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)				
n (%)	0 (0)	12 (22)	13 [1,831; 92,291] 0,010	25 [1,48; 422,263] 0,025
Patienten mit ≥ 1 AESI (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18)				
n (%)	0 (0)	12 (22)	13 [1,831; 92,291] 0,010	25 [1,48; 422,263] 0,025

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-120: Gesamtrate der Patienten mit AESI (für jedes AESI) – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung (Datenschnitt: 24 Monate)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez [1]**
Gesamtrate der Patienten mit AESI (für jedes AESI)		
N	**54**	**54**
Unerwartete Reaktionen (z. B. Hypersensitivität, immunologische Reaktionen, toxische Reaktionen, oder andere Reaktionen die als Folge einer Veränderung der Bauweise oder Funktion des Vektors resultieren [z. B. die Herstellung eines replikationsfähigen Virus]), n (%)	0 (0)	2 (4)
UE, welches im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur des IMP stand, n (%)	0 (0)	6 (11)
Jegliches (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung	0 (0)	3 (6)
UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen (z. B. eine Immunsuppression), n (%)	0 (0)	2 (4)
UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produktes standen (einschließlich einer fehlenden Wirksamkeit), n (%)	0 (0)	1 (2)
Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit dem IMP standen, n (%)	0 (0)	0 (0)
UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Produktes war oder für die Applikation des Produktes verwendet wurde, n (%)	0 (0)	0 (0)

[1] Die Verteilung der AESI für den Zeitraum 0 – 18 Monate und 0 – 24 Monate war identisch. Alle Angaben gelten für beide Zeiträume.

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); FIX: Gerinnungsfaktor IX; IMP: Investigational Medicinal Product (Prüfpräparat); N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4.4.2 AESI nach Schweregrad (mild, moderat, schwer, schwerwiegend)

Tabelle 4-121: Anzahl der Patienten mit AESI nach Schweregrad (mild, moderat, schwer, schwerwiegend) – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

Sicherheits-population	**FIX-Routi-nepro-phylaxe**	**Etrana Dez [1]**	**FIX-Routi-nepro-phylaxe**	**Etrana Dez [1]**	**FIX-Routi-nepro-phylaxe**	**Etrana Dez [1]**	**FIX-Routi-nepro-phylaxe**	**Etrana Dez [1]**
N	**54**	**54**	**54**	**54**	**54**	**54**	**54**	**54**
	Mild		**Moderat**		**Schwer**		**Schwerwiegend**	
Unerwartete Reaktionen (z. B. Hypersensitivität, immunologische Reaktionen, toxische Reaktionen, oder andere Reaktionen die als Folge einer Veränderung der Bauweise oder Funktion des Vektors resultieren [z. B. die Herstellung eines replikationsfähigen Virus])								
n (%)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Sicherheits-population	FIX-Routi-nepro-phylaxe	Etrana Dez [1]	FIX-Routi-nepro-phylaxe	Etrana Dez [1]	FIX-Routi-nepro-phylaxe	Etrana Dez [1]	FIX-Routi-nepro-phylaxe	Etrana Dez [1]
N	**54**	**54**	**54**	**54**	**54**	**54**	**54**	**54**
	Mild		**Moderat**		**Schwer**		**Schwerwiegend**	
UE, welches im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur des IMP stand								
n (%)	0 (0)	5 (9)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Jegliches (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung								
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen (z. B. eine Immunsuppression)								
n (%)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produktes standen (einschließlich einer fehlenden Wirksamkeit)								
n (%)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit dem IMP standen								
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Produktes war oder für die Applikation des Produktes verwendet wurde								
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[1] Die Verteilung der AESI für den Zeitraum 0 – 18 Monate und 0 – 24 Monate war identisch. Alle Angaben gelten für beide Zeiträume.

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse);
FIX: Gerinnungsfaktor IX; IMP: Investigational Medicinal Product (Prüfpräparat); N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4.5 Antikörper und Immunantwort

Tabelle 4-122: Gesamtrate der Patienten mit FIX-Inhibitor – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez (Monat 0 – 24)	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
FIX-Inhibitor				
< LOD; n(%)	54 (100)	54 (100)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
≥ LOD, n (%)	0 (0)	0 (0)		

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LOD: Limit of Detection (Detektionslimit); N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-123: Gesamtrate der Patienten mit Anti-FIX-Antikörpern – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**
N	**54**	**52**
Anti-FIX-Antikörper		
Positiv, n (%)	1 (2)	1 (2)
Negativ, n (%)	53 (98)	51 (98)
FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

Tabelle 4-124: AAV5 NAb Titer Status – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez (Monat 0 – 24)**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Gesamtrate der Patienten mit dem AAV5 NAb Titer Status (Positiv vs. Negativ) (Monat 18)				
Positiv, n (%)	21 (39)	54 (100)	2,5 [1,8; 3,472] < 0,001	67 [4,105; 1093,523] 0,003
Negativ, n (%)	33 (61)	0 (0)		
Gesamtrate der Patienten mit dem AAV5 NAb Titer Status (Positiv vs. Negativ) (Monat 24)				
Positiv, n (%)	21 (39)	54 (100)	2,5 [1,8; 3,472] < 0,001	67 [4,105; 1093,523] 0,003
Negativ, n (%)	33 (61)	0 (0)		
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NAb: Neutralizing Antibodies (neutralisierende Antikörper); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-125: Gesamtrate der Patienten mit einer AAV5-Kapsid-spezifischen T-Zell-Antwort– Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

Sicherheitspopulation	**FIX-Routineprophylaxe**	**EtranaDez (Monat 12)**
N	**36**	**40**
AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell Antwort		
Positiv, n (%)	0 (0)	5 (13)
Vergleichbar, n (%)	3 (8)	5 (13)
Negativ, n (%)	32 (89)	25 (63)
Nicht-interpretierbar, n (%)	1 (3)	5 (13)
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

4.3.2.2.3.5 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.***

Im Folgenden werden die Subgruppenanalyse der Studie HOPE-B dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden nur für jene Merkmale durchgeführt, bei denen die resultierende Subgruppe jeweils mindestens 10 Patienten umfasste. Es wurden daher für die folgenden Merkmale keine Subgruppenanalyse durchgeführt:

- Altersgruppe (< 40 Jahre [n = 30]; 40 bis < 60 Jahre [n = 15]; ≥ 60 Jahre [n = 8])
- Ethnie (Hispanisch oder nicht angegeben [n = 9]; nicht-Hispanisch oder Latino [n = 44])
- HIV-Status (HIV-negativ [n = 51]; HIV-positiv [n = 3])
- Schweregrad Fibrose (≥ 9 kPa [n = 0]; < 9 kPa [n = 54])

Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse nur dann durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auftraten. Binäre Ereignisse bei denen weniger als 10 Ereignisse in einer Subgruppe auftraten waren:

- Sicherheit (FIX-Routineprophylaxe vs. EtranaDez)
    - Therapieabbrüche aufgrund von UE; 0 vs. 1 Ereignis
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24); 0 vs. 8 Ereignisse
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18); 0 vs. 8 Ereignisse
    - PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24); 0 vs. 8 Ereignisse
    - Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 18); 0 vs. 8 Ereignisse
    - SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mild) (bis Monat 24); 0 vs. 8 Ereignisse
    - PT: Covid-19 (mild) (bis Monat 24); 0 vs. 7 Ereignisse
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht (mild) (bis Monat 24); 0 vs. 8 Ereignisse
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht (mild) (bis Monat 18); 0 vs. 8 Ereignisse
    - SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (moderat) (bis Monat 24); 0 vs. 8 Ereignisse
    - SOC: Untersuchungen (moderat) (bis Monat 24); 0 vs. 7 Ereignisse
    - SOC: Untersuchungen (moderat) (bis Monat 18); 0 vs. 7 Ereignisse

Tabelle 4-126: Matrix der Subgruppenanalysen – Studie HOPE-B

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
Mortalität							
Anzahl Todesfälle (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Zeit bis zum Tod (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Morbidität							
Blutungsereignisse							
Annualisierte Blutungsrate (bis Monat 24)	0,6256	**0,0121**	---	---	0,5130	0,4965	0,9306
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere sehr mild (bis Monat 24)	0,2057	0,6928	---	---	0,9812	---	---
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere mild (bis Monat 24)	0,9006	**0,0240**	---	---	0,8772	0,5005	0,1661
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere moderat (bis Monat 24)	0,9375	**0,0119**	---	---	0,5993	0,3175	---
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere schwer (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere sehr schwer (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Annualisierte Blutungsrate: Mit FIX-Präparaten behandelte Blutungen (bis Monat 24)	0,7643	**0,0023**	---	---	0,0744	0,2147	0,5606

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
Annualisierte Blutungsrate: Blutungen ohne Behandlung mit FIX-Präparaten (bis Monat 24)	0,6014	0,9386	---	---	0,8549	0,0516	0,6853
Annualisierte Blutungsrate: spontane Blutungen (bis Monat 24)	0,5437	0,2229	---	---	0,3340	0,6899	0,8931
Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen (bis Monat 24)	0,6307	0,0795	---	---	0,1058	0,8095	0,7092
Annualisierte Blutungsrate: traumatische Blutungen (bis Monat 24)	**0,0024**	0,0380	---	---	0,5882	0,8470	0,9630
FIX-Aktivität							
FIX-Aktivität (bis Monat 24)	0,1211	0,0545	0,0258	---	0,1930	0,0340	0,0320
FIX-Ersatztherapie							
Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Annualisierter FIX-Verbrauch (IU/Jahr) (bis Monat 24)	0,6947	0,0491	0,3040	---	0,7437	0,6193	0,6319
Verwendung von FIX-Ersatztherapie (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Infusionen/Jahr) (Monat 0 – 24)	**0,0085**	**0,0110**	---	---	**0,0111**	0,1237	0,1542

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
QoL							
EQ-5D VAS (15 % MCID)							
Verbesserung der EQ-5D VAS (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verschlechterung der EQ-5D VAS (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Hem-A-QoL-Score (15 % MCID)							
Verbesserung der Hem-A-QoL (Gesamtrate) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Gesamtrate) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verbesserung der Hem-A-QoL (körperliche Gesundheit) (bis Monat 24)	0,2610	---	0,3696	---	0,2416	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (körperliche Gesundheit) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verbesserung der Hem-A-QoL (Gefühle) (bis Monat 24)	0,5270	---	---	---	---	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Gefühle) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verbesserung der Hem-A-QoL (Einstellung) (bis Monat 24)	0,0854	0,3447	**0,0326**	---	**0,0015**	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Einstellung) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
Verbesserung der Hem-A-QoL (Sport und Freizeit) (bis Monat 24)	0,0535	0,5307	0,6381	---	0,6428	0,1420	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Sport und Freizeit) (bis Monat 24)	0,2157	---	0,9679	---	---	---	---
Verbesserung der Hem-A-QoL (Arbeit/Schule) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Arbeit/Schule) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verbesserung der Hem-A-QoL (Zurechtkommen mit Hämophilie) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Zurechtkommen mit Hämophilie) (bis Monat 24)	0,5586	0,2928	0,7792	---	0,3619	0,2850	---
Verbesserung der Hem-A-QoL (Behandlung) (bis Monat 24)	0,2312	0,9613	0,7249	---	0,9107	0,6834	0,4855
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Behandlung) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verbesserung der Hem-A-QoL (Zukunft) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Zukunft) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verbesserung der Hem-A-QoL (Familienplanung) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Familienplanung) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
Verbesserung der Hem-A-QoL (Beziehungen oder Partnerschaft) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Verschlechterung der Hem-A-QoL (Beziehungen oder Partnerschaft) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Sicherheit							
UE unabhängig vom Schweregrad							
Patienten mit ≥ 1 UE (unabhängig vom Schweregrad)	---	---	---	---	---	---	---
Untersuchungen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)	0,529	0,492	0,798	0,325	0,885	0,885	0,619
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Covid-19 (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Ermüdung (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)	**0,039**	0,334	---	0,397	---	---	---
Kopfschmerzen (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)	0,913	0,820	0,762	0,679	0,540	---	---
Alanin-Aminotransferase erhöht (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24)	---	---	---	0,298	---	---	---
Zeit bis zum ersten UE (unabhängig vom Schweregrad)	0,764	0,891	0,999	0,999	0,335	0,998	0,999

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
Erstes Ereignis Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unabhängig vom Schweregrad)	0,534	0,964	0,400	0,436	0,837	0,467	0,739
Erstes Ereignis Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (unabhängig vom Schweregrad)	0,258	0,632	0,724	0,399	0,775	0,795	0,698
Erstes Ereignis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt (unabhängig vom Schweregrad)	0,249	0,999	0,999	0,999	0,255	0,531	0,464
Erstes Ereignis Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (unabhängig vom Schweregrad)	0,999	0,999	0,999	**< 0,001**	0,998	0,999	0,999
Erstes Ereignis Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (unabhängig vom Schweregrad)	0,999	0,999	0,999	0,532	0,906	0,999	0,999
Erstes Ereignis Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (unabhängig vom Schweregrad)	0,191	0,380	0,999	0,576	0,576	0,427	---
Erstes Ereignis Arthralgie (unabhängig vom Schweregrad)	0,999	0,999	0,440	0,999	**< 0,001**	0,999	---

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
UE nach Schweregrad							
Patienten mit ≥ 1 UE (mild)	---	---	---	---	---	---	---
Untersuchungen (mild) (bis Monat 24)	0,497	0,576	0,922	0,407	0,910	0,788	---
Erkrankungen des Nervensystems (mild) (bis Monat 24)	---	0,534	---	---	---	---	---
Ermüdung (mild) (bis Monat 24)	**0,039**	0,334	---	0,397	---	---	---
Kopfschmerzen (mild) (bis Monat 24)	---	---	---	---	---	---	---
Zeit bis zum ersten UE (mild)	0,449	0,702	0,999	**< 0,001**	0,745	0,998	0,999
Erstes Ereignis Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (mild)	0,786	0,527	0,509	1,000	0,840	1,000	0,738
Erstes Ereignis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mild)	0,174	0,999	0,999	0,999	0,840	0,684	0,389
Erstes Ereignis Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (mild)	0,224	0,244	0,999	0,639	0,639	0,523	---
Erstes Ereignis Arthralgie (mild)	0,999	---	0,318	0,999	---	---	---
Patienten mit ≥ 1 UE (moderat)	---	---	---	---	---	---	---
Erkrankungen des Nervensystems (moderat) (bis Monat 24)	---	---	---	0,298	---	---	---
Zeit bis zum ersten UE (moderat)	0,078	0,447	0,851	0,233	0,998	0,534	0,788
Patienten mit ≥1 UE (schwer)	---	---	---	---	---	---	---
Zeit bis zum ersten UE (schwer)	---	---	---	---	---	---	---

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
SUE							
Patienten mit ≥ 1 SUE	---	---	---	---	---	---	---
Zeit bis zum ersten SUE	---	---	---	0,661	---	0,999	---
AESI							
Gesamtrate an Patienten mit ≥1 AESI (bis Monat 24)	---	---	0,442	---	---	---	---
Zeit bis zum ersten AESI	---	---	---	---	---	---	---
Antikörper und Immunantwort							
FIX-Inhibitoren (NBU/ml)	---	---	---	---	---	---	---
Anti-AAV5 NAb (Titer) (LOD = 7) (dichotome Analyse)	0,220	0,658	0,987	0,313	**< 0,001**	0,774	0,606
Anti-AAV5 NAb (Titer) (LOD = 7) (Veränderung von Baseline)	---	---	---	---	---	---	---

Endpunkt	Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angeben)	Region (USA; Europa)	Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0)	Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden)	Baseline NAb-Titer (negativ; positiv)	Hepatitis B oder C (nein; ja)	Baseline Steatose Grad (< S2; ≥ S2)
--- Die Subgruppenanalyse konnte nicht berechnet werden, da die Kriterien (mindestens 10 Patienten und/oder mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen) nicht erfüllt wurden. **fett:** Subgruppen mit signifikanten Interaktionsterm (Wirksamkeitsendpunkte: p < 0,025 [einseitiger p-Wert]; EQ-5D VAS, Hem-A-QoL und Sicherheit: p < 0,05 [zweiseitiger p-Wert]) AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; ID: Identifikation; KI: Konfidenzintervall; LOD: Limit of Detection (Detektionslimit); NAb: Neutralizing Antibodies (neutralisierende Antikörper); NBU: Nijmegen-Bethesda Units; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala Die Interaktion wurde mittels des Breslow-Day Tests geprüft. Der Breslow-Day Test untersucht, ob die OR die gleichen für die Subgruppen sind. Die Tabellen der Subgruppen wurden nicht nach Patient stratifiziert, sondern der Test wurde naiv durchgeführt, ohne das gepaarte Design zu berücksichtigen. Das stratifizierte Cox-Modell wurde verwendet, um das gepaarte Design zu adressieren und um das HR mit dem zweiseitigen KI zu schätzen. Der Behandlungszeitraum, eine Subgruppen Variable, der Interaktionsterm zwischen dem Behandlungszeitraum und der Subgruppen Variable war die explorative Variable und die Patienten ID war die Stratifizierungs-Variable.							

Die Subgruppenanalysen deuten nicht darauf hin, dass es sich bei einem der Parameter um einen spezifischen Effektmodifikator handelt. Basierend auf der Studiengröße und der Tatsache, dass die Studie nicht für die Durchführung von Subgruppenanalysen gepowert war, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen kein eindeutiger Trend ablesen.

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate – Subgruppe: Region (USA; Europa) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	
Annualisierte Blutungsrate – Subgruppe: Region (USA)			
N (Subgruppe)	19	19	0,49 [0,34; 0,72] 0,0001
Adjustierte ABR (Monat 24)	3,72	1,82	
Annualisierte Blutungsrate – Subgruppe: Region (Europa)			
N (Subgruppe)	33	33	0,14 [0,09; 0,22] < 0,0001
Adjustierte ABR (Monat 24)	4,10	0,58	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population			

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere mild – Subgruppe: Region (USA; Europa) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere mild – Subgruppe: Region (USA)			
N (Subgruppe)	19	19	0,49 [0,26; 0,92] 0,0130
Adjustierte ABR (Monat 24)	0,72	0,35	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere mild – Subgruppe: Region (Europa)			
N (Subgruppe)	33	33	0,08 [0,03; 0,18] < 0,0001
Adjustierte ABR (Monat 24)	1,51	0,11	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population			

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere moderat – Subgruppe: Region (USA; Europa) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere moderat – Subgruppe: Region (USA)			
N (Subgruppe)	19	19	0,67 [0,43; 1,03] 0,0352
Adjustierte ABR (Monat 24)	1,15	0,77	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere moderat – Subgruppe: Region (Europa)			
N (Subgruppe)	33	33	0,11 [0,06; 0,21] < 0,0001
Adjustierte ABR (Monat 24)	1,53	0,18	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population			

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsepisoden mit FIX-Therapie – Subgruppe: Region (USA; Europa) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsepisoden mit FIX-Therapie – Subgruppe: Region (USA)			
N (Subgruppe)	19	19	0,39 [0,22; 0,69] 0,0006
Adjustierte ABR (Monat 24)	2,77	1,09	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsepisoden mit FIX-Therapie – Subgruppe: Region (Europa)			
N (Subgruppe)	33	33	0,07 [0,04; 0,13] < 0,0001
Adjustierte ABR (Monat 24)	3,79	0,26	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population			

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsrate: traumatische Blutungen – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angegeben) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	
Annualisierte Blutungsrate: traumatische Blutungen – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch)			
N (Subgruppe)	40	40	0,28 [0,18; 0,46] < 0,0001
Adjustierte ABR (Monat 24)	2,26	0,65	
Annualisierte Blutungsrate: traumatische Blutungen – Subgruppe: Abstammung (nicht-kaukasisch oder nicht angegeben)			
N (Subgruppe)	12	12	0,24 [0,09; 0,64] 0,0024
Adjustierte ABR (Monat 24)	1,92	0,45	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population			

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Einstellung; 15 % MCID) – Subgruppe: Lead-In Blutungsrate (≥ 1; 0) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**47**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Einstellung) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID) – Subgruppe: Lead-In Blutungsrate (≥ 1)				
N (Subgruppe)	39	35	1,83 [0,77; 4,38] 0,1655	2,25 [0,69; 7,31] 0,1655
n (Monat 24)	6	11		

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**52**	**47**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Einstellung) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID) – Subgruppe: Lead-In Blutungsrate (0)				
N (Subgruppe)	13	12	0,50 [0,13; 2,00] 0,3173	0,50 [0,13; 2,00] 0,3173
n (Monat 24)	7	3		
FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population und mit mind. einem Wert nach Baseline; n: Anzahl Patienten mit Subgruppenmerkmal; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Einstellung; 15 % MCID) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (Negativ; Positiv) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**52**	**47**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Einstellung) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (Positiv)				
N (Subgruppe)	19	17	8,00 [1,00; 63,96] 0,0196	8,00 [1,00; 63,96] 0,0196
n (Monat 24)	1	8		
Hem-A-QoL-Score (Einstellung) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (Negativ)				
N (Subgruppe)	33	30	0,55 [0,23; 1,30] 0,1655	0,44 [0,14; 1,44] 0,1655
n (Monat 24)	12	6		
FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: N: Anzahl Patienten in der Population und mit mind. einem Wert nach Baseline; n: Anzahl Patienten mit Subgruppenmerkmal; NAb: Neutralizing Antibodies (neutralisierende Antikörper); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse: Patienten mit Verbesserung des Hem-A-QoL-Scores (Funktionsskala: Sport und Freizeit; 15 % MCID) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angegeben) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**52**	**47**	**RR**	**OR**
Hem-A-QoL-Score (Sport und Freizeit) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch)				
N (Subgruppe)	40	35	0,85 [0,39; 1,83] 0,6698	0,83 [0,36; 1,93] 0,6698
n (Monat 24)	15	11		
Hem-A-QoL-Score (Sport und Freizeit) Verbesserung zu Monat 24 (15 % MCID) – Subgruppe: Abstammung (nicht-kaukasisch oder nicht angegeben)				
N (Subgruppe)	12	12	5,00 [0,58; 42,80] 0,1025	5,00 [0,58; 42,80] 0,1025
n (Monat 24)	1	5		
FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: N: Anzahl Patienten in der Population und mit mind. einem Wert nach Baseline; n: Anzahl Patienten mit Subgruppenmerkmal; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse – Patienten mit UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angegeben) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
N	**54**	**54**	**RR**	**OR**
Ermüdung (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch)				
N (Subgruppe)	40	40	15 [2,113; 106,49] 0,007	29 [1,73; 486,161] 0,019
n (%)	0 (0)	14 (35)		
Ermüdung (unabhängig vom Schweregrad) (bis Monat 24) – Subgruppe: Abstammung (nicht-kaukasisch oder nicht angegeben)				
N (Subgruppe)	14	14	1 [0,141; 7,099] 1,000	1 [0,02; 50,4] 1,000
n (%)	0 (0)	0 (0)		
FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse: Erstes Ereignis SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Zielgelenkstatus zum Screening (Nicht-Vorhanden; Vorhanden) – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Zielgelenk-status zum Screening (nicht-vorhanden)			
N (Subgruppe)	44	44	25 [1,48; 422,25] 0,026
n (%)	2 (5)	25 (57)	
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,0; NB]	0,10 [0,03; 0,26]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,0; NB]	2,0 [0,26; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Zielgelenk-status zum Screening (vorhanden)			
N (Subgruppe)	10	10	1615474862,62 [218897877,36; 11922267421,17] < 0,001
n (%)	0 (0)	5 (50)	
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	0,46 [0,03; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	14 [0,03; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [1,1; NB]	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse: Erstes Ereignis PT: Arthralgie (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (negativ; positiv) – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis PT: Arthralgie (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (negativ)			
N (Subgruppe)	33	33	3,5 [0,38; 32,3] 0,269
n (%)	2 (6)	11 (33)	
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,6; NB]	10 [2,2; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,6; NB]	NB [21; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [8,6; NB]	NB [NB; NB]	
Erstes Ereignis PT: Arthralgie (unabhängig vom Schweregrad) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (positiv)			
N (Subgruppe)	21	21	1615474915,64 [335599013,1; 7776420970,26] < 0,001
n (%)	2 (10)	8 (38)	
25. Perzentile [95 %-KI]	NB [1,1; NB]	1,2 [0,03; NB]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [1,2; NB]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
FIX: Gerinnungsfaktor IX; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NAb: Neutralizing Antibodies (neutralisierende Antikörper); NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term			

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse – Gesamtrate der Patienten mit dem AAV5 NAb Titer Status (Positiv) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (Negativ; Positiv) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**	
			RR	**OR**
N	**54**	**54**	**-**	**-**
Gesamtrate der Patienten mit dem AAV5 NAb Titer Status (Positiv) (bis Monat 24)– Subgruppe: Baseline NAb-Titer (negativ)				
N (Subgruppe)	33	33	34 [4,789; 241,377] < 0,001	67 [4,105; 1093,523] 0,003
n (%)	0 (0)	33 (100)		

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
			RR	OR
Gesamtrate der Patienten mit dem AAV5 NAb Titer Status (Positiv) (bis Monat 24) – Subgruppe: Baseline NAb-Titer (positiv)				
N (Subgruppe)	21	21	1 [0,915; 1,093] 1	1 [0,02; 50,4] 1
n (%)	21 (100)	21 (100)		
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NAb: Neutralizing Antibodies (neutralisierende Antikörper); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse – Patienten mit UE nach PT (mild) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch; nicht-kaukasisch oder nicht angegeben) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

Sicherheits-population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
			RR	OR
N	**54**	**54**	**-**	**-**
Ermüdung (mild) (bis Monat 24) – Subgruppe: Abstammung (kaukasisch)				
N (Subgruppe)	40	40	15 [2,113; 106,49] 0,007	29 [1,73; 486,161] 0,019
n (%)	0 (0)	14 (35)		
Ermüdung (mild) (bis Monat 24) – Subgruppe: Abstammung (nicht-kaukasisch oder nicht angegeben)				
N (Subgruppe)	14	14	1 [0,141; 7,099] 1	1 [0,02; 50,4] 1
n (%)	0 (0)	0 (0)		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse: Das erste auftretende UE (mild) – Subgruppe: Zielgelenk-status zum Screening (nicht vorhanden; vorhanden) – Studie HOPE-B – Ereigniszeitanalysen (Zeit in Monaten)

Sicherheitspopulation	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe HR [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Erstes Ereignis UE (mild) – Subgruppe: Zielgelenkstatus zum Screening (nicht vorhanden)			
N (Subgruppe)	44	44	21,5 [2,9; 159,67] 0,003
n (%)	29 (66)	44 (100)	
25. Perzentile [95 %-KI]	2,3 [1,4; 3,4]	0,03 [0,03; 0,07]	
50. Perzentile [95 %-KI]	5,5 [3,0; 7,3]	0,10 [0,07; 0,23]	
75. Perzentile [95 %-KI]	9,2 [6,2; NB]	0,38 [0,16; 1,9]	
Erstes Ereignis UE (mild) – Subgruppe: Zielgelenk-status zum Screening (vorhanden)			
N (Subgruppe)	10	10	1615474790,45 [391355493,53; 6668511983,97] < 0,001
n (%)	8 (80)	10 (100)	
25. Perzentile [95 %-KI]	1,2 [0,43; 4,7]	0,03 [0,03; 0,10]	
50. Perzentile [95 %-KI]	3,4 [0,43; NB]	0,08 [0,03; 0,33]	
75. Perzentile [95 %-KI]	9,0 [2,0; NB]	0,33 [0,07; NB]	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechenbar; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

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).

Studie HOPE-B

- CSR: [36; 37]
- Studienregistereinträge: [32-35]

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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 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.***

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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.

Für die Nutzenbewertung von EtranaDez liegt für die bewertungsrelevante Indikation der Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte als primäre Evidenz die Studie HOPE-B vor.

Die Studie HOPE-B ist eine offene, multizentrische, multinationale Einzeldosisstudie mit einer Screening Phase, einer protokollgemäß überwachten Lead-In Phase, der Behandlungs- und Post-Treatment Phase sowie einer Langzeit-Follow-Up Phase. Die Phasen werden nachfolgend erläutert. Die Wirksamkeit von EtranaDez wird im Rahmen eines Vergleichs zwischen der Lead-In Phase unter der jeweiligen FIX-Prophylaxetherapie und der Behandlungs- bzw. Post-Treatment Phase nach Anwendung von EtranaDez und der Langzeit-Follow-Up Phase untersucht.

Sowohl bei der Lead-In Phase als auch der Behandlungs- und Post-Treatment-Phase handelt es sich um interventionelle Studienphasen, deren Studienvisiten in den identen Studienzentren stattfinden. Auch die prospektive Endpunkterhebung erfolgt in den Studienphasen identisch in standardisierter Art und Weise, so dass das Studiendesign eine maximale Vergleichbarkeit der Studienarme ermöglicht. Zu berücksichtigen ist dabei insbesondere, dass die hier vorliegende Erkrankung ideal für diese Art Vergleich ist. Die Patienten mit Hämophilie B haben einen

genetisch bedingten FIX-Mangel. Die Erkrankung ist chronisch und ändert sich nicht, es gibt per se keine Progression oder Verbesserung. Die Patienten müssen behandelt werden, entweder durch FIX-Prophylaxe oder durch eine Gentherapie. Der Zustand der Patienten nach Absetzen der FIX-Exposition ist der gleiche wie vor der Exposition. Die Studie HOPE-B entspricht somit hinsichtlich Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Ergebnisse so weit wie möglich einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie.

Weiterhin liegt als supportive Evidenz zum einen die offene einarmige Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren vor, in der insgesamt 3 Patienten EtranaDez in der zulassungskonformen Dosierung von 2×10^{13} gc/kg erhalten haben. Außerdem wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt, in dessen Rahmen die 24-Monats-Daten der Studie HOPE-B mit den Daten aus der Zulassungsstudie PROLONG-9FP zum FIX-Präparat IDELVION® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) verglichen wurden.

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.

Mortalität

Studie HOPE-B

In der Studie HOPE-B verstarb einer von 54 Patienten (1,9 %) im Alter von 77 Jahren, 464 Tage (ca. 15 Monate) nach der Anwendung von EtranaDez im weiteren Studienverlauf. Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit der Behandlung, sondern ist Folge eines kardiogenen Schocks nach einer bakteriellen Harnwegsinfektion, bei kardialen Vorerkrankungen. Insgesamt zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der FIX-Routineprophylaxe und der Anwendung von EtranaDez hinsichtlich des Risikos zu versterben.

Supportive Evidenz

Im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen sich die Ergebnisse der HOPE-B, da im Rahmen der Zulassungsstudie von IDELVION® kein Patient verstorben ist. Auch die Daten der Phase IIb-Studie zu EtranaDez unterstreichen die Ergebnisse der Studie HOPE-B, da hier im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren ebenfalls keine Todesfälle aufgetreten sind.

Morbidität

Blutungsereignisse – Studie HOPE-B

Für den Zeitraum nach Anwendung von EtranaDez von Monat 0 – 24 zeigte sich eine dramatische und statistisch signifikante Veränderung der adjustierten ABR (4,00 unter der FIX-Routineprophylaxe vs. 1,04 unter EtranaDez) zugunsten von EtranaDez (Rate Ratio: 0,26; 95 %-KI: [0,18; 0,37]; p < 0,001). Die ABR wird unter EtranaDez um insgesamt 75 % reduziert. Betrachtet man die Auswertungen der ABR für spezifische Arten von Blutungen (spontane Blutungen, traumatische Blutungen sowie Gelenkblutungen) oder bezüglich der Blutungsschwere zeigt sich, dass gleichsam alle Arten und Schweregrade von Blutungen in vergleichbarem Maße nach der Anwendung von EtranaDez im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe deutlich und statistisch signifikant abnehmen. Gleiches gilt für die Behandlung von Blutungsepisoden mit FIX-Präparaten: Hier benötigten die Patienten nach der Anwendung von EtranaDez statistisch signifikant seltener eine entsprechende Behandlung ihrer Blutungsepisoden (Rate Ratio: 0,16; 95 %-KI: [0,10; 0,27]; p < 0,0001).

Insgesamt wiesen unter EtranaDez zu Monat 24 (Beobachtungszeitraum ab Monat 0) 23 Patienten (44 %) absolute Blutungsfreiheit („Zero Bleeder“) auf. Unter FIX-Routineprophylaxe erreichten dies nur 13 Patienten (25 %). Betrachtet man den identen Datenschnitt mit Start der Beobachtung ab Monat 7 (Auswertung gemäß CSR) zeigt sich hier ein noch höherer Anteil an „Zero Bleedern“ unter EtranaDez von 27 Patienten (52 %). Beide Vergleiche waren statistisch signifikant (RR: 2,429; 95 %-KI: [1,007; 5,856]; p = 0,048 bzw. RR: 2,077; 95 %-KI: [1,194; 3,613]; p = 0,010).

Hinsichtlich der Auswertung von neu auftretenden Zielgelenken sowie der Auflösung von bestehenden Zielgelenken liegen in beiden Behandlungsgruppen nur äußerst wenige

Ergebnisse vor, so dass hier eine statistische Analyse nicht möglich ist. Insgesamt kann aber festgehalten werden, dass unter EtranaDez keine neuen Zielgelenke aufgetreten sind und sich bestehende Zielgelenke nach der Behandlung mit EtranaDez aufgelöst haben.

Blutungsereignisse – Supportive Evidenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen die Ergebnisse der Studie HOPE-B. Es liegen Daten für die folgenden Endpunkte vor: ABR, ABR für spontane Blutungen, ABR für Gelenkblutungen sowie den Anteil an „Zero Bleedern". Die jeweilige ABR und der Anteil an „Zero Bleedern" bezieht sich auf neue bestätigte Blutungen, die eine FIX-Therapie benötigen, bzw. deren Vermeidung, da diese Definition der in der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® entspricht. Im Rahmen der Studie HOPE-B wurden diese Daten als Sensitivitätsanalyse erhoben.

Für die ABR zeigt sich in der gematchten Analyse ein statistisch signifikanter und dramatischer Effekt zugunsten von EtranaDez. Während die ABR in der Studie HOPE-B 0,38 betrug, lag sie in der Studie PROLONG-9FP bei 1,59. Daraus ergibt sich ein Rate Ratio von 0,24 (95 %-KI: [0,12; 0,45]) und ein statistisch signifikanter p-Wert von < 0,0001. Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch für die ABR für spontane Blutungen (0,08 vs. 0,79; Rate Ratio: 0,10; 95 %-KI: [0,04; 0,29]; p < 0,0001) sowie für die ABR für Gelenkblutungen (0,14 vs. 1,24; Rate Ratio: 0,11; 95 %-KI: [0,04; 0,29]; p < 0,0001).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient Blutungsfreiheit aufweist, beträgt für die gematchte Analyse 0,725 unter EtranaDez und 0,179 unter IDELVION®. Daraus ergibt sich ein OR von 12,16 (95 %-KI: [3,86; 38,24]) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von < 0,0001. Auch hier bestätigt sich der dramatische Effekt von EtranaDez.

Die im Rahmen der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez beobachtete ABR lag bei 0,22 und bewegte sich somit noch unterhalb der ABR der Studie HOPE-B. Von den drei in die Studie eingeschlossenen Patienten wies nur einer im Beobachtungszeitraum Blutungsepisoden auf. Bei diesem Patienten traten insgesamt zwei Blutungsepisoden der unteren Beinmuskulatur auf: eine sehr milde und spontane Blutungsepisode sowie eine traumatische Blutungsepisode. Beide wurden mit On-Demand FIX-Therapie behandelt.

FIX-Aktivität – Studie HOPE-B

Im Vergleich zum Wert für die FIX-Aktivität zu Baseline (d. h. unmittelbar vor der Anwendung von EtranaDez), der mit einem Mittelwert von 1,19 % eindeutig zeigt, dass es sich bei der Studienpopulation um Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B handelt, steigt die FIX-Aktivität bis Monat 24 deutlich und statistisch signifikant an. Der LS MW beträgt für die Veränderung gegenüber Baseline 35,06 % (absolute Veränderung) (95 %-KI: [30,63; 39,48]), der statistisch signifikant ist (p < 0,0001). Die Ergebnisse zeigen deutlich die endogene Produktion von funktionellem FIX nach der Anwendung von EtranaDez. Die ebenfalls durchgeführten Analysen zum FIX-Proteinspiegel bestätigten die Analysen der FIX-Aktivität.

FIX-Aktivität – Supportive Evidenz

Für diesen Endpunkt liegen keine Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich gegenüber IDELVION® vor, da durch eine Behandlung mit FIX-Präparaten keine endogene Produktion von FIX erfolgt.

Aus der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez zeigten sich über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 36 Monaten vergleichbare Anstiege der FIX-Aktivität. Im Mittel betrug die FIX-Aktivität zu Monat 36 36,9 % (± 6,51 %) und lag somit deutlich oberhalb der Grenze der milden Hämophilie von 5 %.

FIX-Ersatztherapie – Studie HOPE-B

Während definitionsgemäß alle Patienten während der Lead-In Phase eine kontinuierliche Routineprophylaxe mit FIX-Präparaten erhielten, musste keiner der Patienten nach der Anwendung von EtranaDez über einen Zeitraum von 24 Monaten nach dem Absetzen der Routineprophylaxe diese wiederaufnehmen. Dieser deutliche Unterschied bedingt ein RR von 53 (95 %-KI: [7,465; 376,264]) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von < 0,001. Keiner der Patienten weist nach der Anwendung von EtranaDez eine phänotypische schwere oder mittelschwere Hämophilie B mehr auf, welche den Einsatz einer Routineprophylaxe notwendig machen würde. Benötigen Patienten nach der Anwendung von EtranaDez ein FIX-Präparat, so dient dessen Anwendung ausschließlich der Behandlung von Blutungsepisoden oder der Kurzzeitprophylaxe z. B. vor chirurgischen Eingriffen. Dies geht auch aus dem deutlichen Unterschied im annualisierten FIX-Verbrauch zu Monat 24 hervor (Mittelwertunterschied: -255616,4 IU/Jahr; p < 0,0001).

FIX-Ersatztherapie – Supportive Evidenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen die Ergebnisse der Studie HOPE-B. Es wurde der annualisierte Verbrauch an FIX-Präparaten mit Ausnahme des Einsatzes im Rahmen chirurgischer Eingriffe verglichen. Während nach Behandlung mit EtranaDez im Mittel insgesamt nur 44,35 IU/kg benötigt wurden, benötigten Patienten in der Studie PROLONG-9FP im Mittel 2472,58 IU/kg. Der Mittelwertunterschied betrug -2428,24 IU/kg (95 %-KI: [-2602,33; -2254,15) und war statistisch signifikant (p < 0,0001). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Patienten nach Behandlung mit EtranaDez und der Wiederherstellung der endogenen FIX-Produktion die Langzeitprophylaxe absetzen konnten.

In der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez zeigte sich ebenfalls eine deutliche Abnahme des Verbrauchs an exogenem FIX: Nach Absetzen der Langzeitprophylaxe benötigte nur ein Patient, der zwei Blutungsepisoden aufwies und sich insgesamt zwei elektiven chirurgischen Eingriffen unterzogen hatte, On-Demand ein FIX-Präparat. Bis zum letzten Datenschnitt zu Monat 36 musste bisher kein Patient die Langzeitprophylaxe mit FIX-Präparaten wiederaufnehmen. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Studie diejenigen der Studie HOPE-B.

auroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) – Studie HOPE-B

Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Monat 24. Dies ist ggf. darauf zurückzuführen, dass die EQ-5D VAS als generisches Messinstrument keine hinreichende Sensitivität aufweist, um relevante Veränderungen im Rahmen der MCID von 15 % gemäß dem Methodenpapier des IQWiG bei der hier vorliegenden Patientenpopulation messen zu können.

EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) – Supportive Evidenz

Da dieser Endpunkt im Rahmen der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® nicht erhoben wurde, liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Für die Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez liegt keine Responderanalyse vor. Die erhobenen Daten zeigen jedoch für alle drei Patienten einen guten Gesundheitszustand mit Werten von > 90 für die EQ-5D VAS auf. Einer der drei Patienten wies zwischenzeitlich aufgrund gesundheitlicher Probleme (Hüftgelenkserkrankung mit sich anschließenden Operationen) schlechtere Werte auf, die sich jedoch vollständig wieder auf das Ausgangsniveau erholten.

Lebensqualität

Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) – Studie HOPE-B

Für den Hem-A-QoL sind die Veränderungen des Gesamtscores zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline gering ausgefallen. Es sticht jedoch die Responderanalyse für die Verbesserung der Subskala „Behandlung“ positiv hervor: Hier trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EtranaDez auf. Es zeigten 22 Patienten (47,8 %) eine Response unter EtranaDez, während dies nur bei 11 Patienten (21,2 %) unter der FIX-Routineprophylaxe der Fall war. Das RR von 2,00 (95 %-KI: [1,04; 3,85]) weist einen p-Wert von 0,0343 auf. Dieser statistisch signifikante Unterschied spiegelt die Verbesserung der Wahrnehmung der Behandlung der Hämophilie B mit EtranaDez im Vergleich zur kontinuierlich anzuwendenden Routineprophylaxe wider.

Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) – Supportive Evidenz

Da dieser Endpunkt im Rahmen der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® nicht erhoben wurde, liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Für die Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez liegt keine Responderanalyse vor. Die Veränderungen, die sich im Studienverlauf zeigten, lagen jedoch in ähnlichen Größenordnungen wie in der Studie HOPE-B.

Sicherheit

Studie HOPE-B

Insgesamt verfügt EtranaDez über ein gutes Sicherheitsprofil. Die im Rahmen der Studie HOPE-B beobachteten unerwünschten Ereignisse waren zumeist vorübergehend und von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Ergebnisse stimmen mit dem in der Fachinformation berichteten Sicherheitsprofil überein [4]. Insgesamt ist für den Vergleich zwischen EtranaDez und der FIX-Routineprophylaxe davon auszugehen, dass aufgrund der Neuartigkeit der Behandlung von Hämophilie B-Patienten mittels Gentherapie – anders als bei der bereits vertrauten FIX-Routineprophylaxe – eine höhere Aufmerksamkeit auf körperliche Merkmale im Alltag gelegt wird. Somit würde ein besonderer Fokus auf Körpersignale nach EtranaDez-Gabe das Sicherheitsprofil zu Ungunsten von EtranaDez verschieben.

Supportive Evidenz

Auf einen indirekten Vergleich gegenüber IDELVION® wurde für die Sicherheits-Endpunkte verzichtet, da hieraus keine weiteren bewertungsrelevanten Informationen im Vergleich zur Studie HOPE-B zu erwarten sind.

Das in der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez beobachtete Sicherheitsprofil weist keine relevanten Unterschiede im Vergleich zu dem größeren Patientenkollektiv der Studie HOPE-B auf. Beide Studien wurden für die Beurteilung des Sicherheitsprofils im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA sowie für den entsprechenden Abschnitt 4.9 der Fachinformation herangezogen [4].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei Hämophilie B handelt es sich um eine sehr seltene und derzeit nicht heilbare Erkrankung, die mehrheitlich die männliche Bevölkerung betrifft. Für Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B standen vor der Zulassung von EtranaDez rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate zur Verfügung, die bei Bedarf und prophylaktisch angewendet werden können. Obwohl die Prophylaxetherapie für sie derzeit anerkanntermaßen den etablierten Goldstandard in der Versorgung darstellt, sind Durchbruchblutungen und Arthropathien noch immer nicht vollständig beseitigt. Der Zeitaufwand bzw. die Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens durch die regelmäßigen, lebenslang erforderlichen intravenösen Applikationen reduziert oft die Therapietreue (und damit die Wirksamkeit der Therapie) als auch die Lebensqualität der Betroffenen. Mit EtranaDez steht den Betroffenen nun erstmalig eine Gentherapie zur Verfügung, die mit einer einzigen Gabe eine stabile Erhöhung der mittleren FIX-Aktivität ermöglicht, hämostatischen Schutz bietet und gleichzeitig eine FIX-Dauerprophylaxe langfristig überflüssig macht. Es ist für EtranaDez von einer langanhaltenden und stabilen Durabilität auszugehen. Neben den Studiendaten für EtranaDez aus der Studie HOPE-B bzw. aus der Phase IIb Studie, die über 2 Jahre bzw. 3 Jahre eine stabile FIX-Aktivität zeigen, stehen Ergebnisse einer Phase I/II-Studie mit AMT-060, welcher sich nur in einer einzigen Aminosäure von EtranaDez unterscheidet, zur Verfügung. In dieser abgeschlossenen, 5-jährigen Studie wurde eine stabile, klinisch wirksame FIX-Aktivität über die gesamte Studiendauer nachgewiesen. Auch andere Hämophilie-B-Gentherapieprogramme haben über mehrere Jahre hinweg klinisch wirksame, stabile FIX-Aktivitätsspiegel von bis zu 12 Jahren gezeigt [46]. Die Durabilitätsnachweise aus der Gesamtheit der vorliegenden klinischen Studien werden durch statistische Modellierungen ergänzt, die einen Ausblick auf die Durabilität über den bisher bereits bekannten Zeitraum klinischer Studien hinaus nach EtranaDez-Gabe geben, welche Durabilitätserwartungen von im Base-Case-Szenario 23 bis 25,5 Jahren prognostizieren (siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers) [6; 7]. Durch den Markteintritt von EtranaDez in Deutschland steht den Patienten eine Therapieoption zur Verfügung, die eine zuverlässige Wirksamkeit mit gleichzeitig hoher Lebensqualität verbindet.

Unter Einbeziehung der zulassungsbegründenden Studie HOPE-B sowie der supportiven Evidenz aus der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 sowie dem indirekten Vergleich gegenüber dem FIX-Präparat IDELVION® lassen sich folgende Aussagen zum Zusatznutzen von EtranaDez treffen:

Basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten wird für die Kategorie Mortalität **kein Zusatznutzen** abgeleitet. Es zeigt sich kein Signal, dass auf ein verändertes Mortalitätsrisiko gegenüber der FIX-Routineprophylaxe hindeutet. Für die Kategorie Morbidität liegen insgesamt vier statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von EtranaDez vor, deren Ausmaß in einer Größenordnung liegt, dass mit hoher Aussagesicherheit ein Zusatznutzen ableitbar ist: Die ABR wird unter EtranaDez deutlich und in einem als dramatisch zu bezeichnenden Rahmen gesenkt. Hierbei ist das Ausmaß des Zusatznutzens unabhängig von

der Art der Blutungen. Insgesamt lässt sich hieraus ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez ableiten, da in bisher nicht erreichtem Ausmaß das Leitsymptom der Hämophilie B – die Blutungsepisoden – nachhaltig und für die Patienten deutlich spürbar verringert wird. Diese Ergebnisse werden durch den Anteil der Patienten mit absoluter Blutungsfreiheit („Zero Bleeder“) unterstrichen. Auch hier zeigt sich ein relevanter Vorteil für EtranaDez, aus dem sich ein **geringer Zusatznutzen** ableiten lässt. Ferner zeigt sich auch für die Notwendigkeit für den Einsatz einer FIX-Ersatztherapie (einschließlich zur Behandlung von Blutungen) ein **erheblicher Zusatznutzen** von EtranaDez. Als abschließender Endpunkt aus der Kategorie Morbidität trägt der Einsatz von FIX-Präparaten zur Routineprophylaxe ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens bei: Nach dem initialen Absetzen der FIX-Routineprophylaxe nach Anwendung von EtranaDez musste während des gesamten bisherigen Beobachtungszeitraums keiner der Patienten die FIX-Routineprophylaxe wiederaufnehmen. Hieraus ergibt sich ebenfalls ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez. Für die Kategorie Lebensqualität kann basierend auf den Ergebnissen der Subskala „Behandlung“ ein **geringer Zusatznutzen** für EtranaDez abgeleitet werden.

In der **Gesamtschau** der vorliegenden Ergebnisse und unter Berücksichtigung des bestehenden medizinischen Bedarfs ergibt sich aus Sicht von CSL Behring ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez.

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 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Erheblich

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.

Als supportive Evidenz wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt, in dessen Rahmen die 24-Monats-Daten der Studie HOPE-B mit den Daten aus der Zulassungsstudie PROLONG-9FP zum FIX-Präparat IDELVION® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) verglichen wurden.

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.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um die zulassungsbegründende Studie zu EtranaDez. Da es sich bei EtranaDez um ein Orphan Drug handelt und die Nutzenbewertung dementsprechend auf der zulassungsbegründenden Studie erfolgt, wurde die Studie HOPE-B als bestmögliche Evidenz vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[18], Molenberghs 2010[19]). 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.

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) 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 2006[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2018. Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant adeno-associated viral vector containing a codon-optimized Padua derivative of human coagulation factor IX cDNA for the treatment of haemophilia B.

2. European Medicines Agency (EMA) 2023. Orphan Maintenance Assessment Report - Hemgenix (etranacogene dezaparvovec). Treatment of haemophilia B. EU/3/18/1999. Sponsor: CSL Behring GmbH.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

4. CSL Behring GmbH 2023. Fachinformation Hemgenix 1 x 10^{13} Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022.

6. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2022. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value.

7. Shah, J., Kim, H., Sivamurthy, K., Monahan, P. E. & Fries, M. 2023. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin,* 39**,** 227-37.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: (Valoctocogene Roxaparvovec D-876).

9. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-02L.

11. CSL Behring LLC 2022. Phase IIb, open-label, single-dose, single-arm, multi-center trial to confirm the factory IX activity level of the serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene

(AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B.

12. Eversana 2022. EtranaDez Indirect Treatment Comparisons versus Recombinant Factor IX Products for Hemophilia B - Technical Report 24 Month Data - FINAL.

13. Godoy, D. A., Pinero, G. & Di Napoli, M. 2006. Predicting mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage: can modification to original score improve the prediction? *Stroke,* 37**,** 1038-44.

14. Darby, S. C., Kan, S. W., Spooner, R. J., Giangrande, P. L., Hill, F. G., Hay, C. R., Lee, C. A., Ludlam, C. A. & Williams, M. 2007. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 110**,** 815-25.

15. Bundesärztekammer (BÄK) 2020. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.

16. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V. & Windyga, J. 2020. WFH guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia,* 26**,** 1-158.

17. Zanon, E. & Pasca, S. 2019. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfusion,* 17**,** 378.

18. Caceres, J. A. & Goldstein, J. N. 2012. Intracranial hemorrhage. *Emergency medicine clinics of North America,* 30**,** 771-94.

19. Zanon, E., Manara, R., Milan, M., Brandolin, B., Mapelli, D., Mardari, R., Rosini, S. & Amodio, P. 2014. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thrombosis research,* 134**,** 851-5.

20. Morales, G., Matute, E., O'Callaghan, E. T., Murray, J. & Tlacuilo-Parra, A. 2015. Visuoperceptual sequelae in children with hemophilia and intracranial hemorrhage. *Translational pediatrics,* 4**,** 45.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa.

22. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment report - Hemgenix (INN: etranacogene dezaparvovec). Procedure no. EMEA/H/C/004827/0000.

23. Hacker, M., Geraghty, S. & Manco-Johnson, M. 2001. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia,* 7**,** 392-6.

24. Collins, P. W., Young, G., Knobe, K., Karim, F. A., Angchaisuksiri, P., Banner, C., Gürsel, T., Mahlangu, J., Matsushita, T. & Mauser-Bunschoten, E. P. 2014. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 124**,** 3880-6.

25. Powell, J. S., Pasi, K. J., Ragni, M. V., Ozelo, M. C., Valentino, L. A., Mahlangu, J. N., Josephson, N. C., Perry, D., Manco-Johnson, M. J. & Apte, S. 2013. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New England Journal of Medicine,* 369**,** 2313-23.

26. Santagostino, E., Martinowitz, U., Lissitchkov, T., Pan-Petesch, B., Hanabusa, H., Oldenburg, J., Boggio, L., Negrier, C., Pabinger, I. & von Depka Prondzinski, M. 2016. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 127**,** 1761-9.

27. Riva, S., Bullinger, M., Amann, E. & von Mackensen, S. 2010. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). *Health and quality of life outcomes,* 8**,** 1-14.

28. European Commisson (EC) 2019. Guidelines - on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products.

29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2009. Guideline on Follow-Up of Patients Administered with Gene Therapy Medicinal Products.

30. Male, C., Andersson, N. G., Rafowicz, A., Liesner, R., Kurnik, K., Fischer, K., Platokouki, H., Santagostino, E., Chambost, H., Nolan, B., Konigs, C., Kenet, G., Ljung, R. & Van den Berg, M. 2021. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica,* 106**,** 123-9.

31. Weber, T. 2021. Anti-AAV Antibodies in AAV Gene Therapy: Current Challenges and Possible Solutions. *Frontiers in Immunology,* 12.

32. Registereintrag - clinicalstrials.gov - NCT03569891 2018. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569891.

33. Registereintrag - EU-CTR - 2017-004305-40 2018. Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40.

34. Registereintrag - ICTRP - NCT03569891 2018. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569891.

35. Registereintrag - ICTRP - Euctr2017-004305-40 2018. A phase III trial investigating a gene therapy (AAV-hFIXco-Padua, AMT-061), in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate if it's effective, and secondly further describe it's safety profile. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004305-40-NL.

36. CSL Behring LLC 2022. Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human Factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B - 18-month Post-dose Analysis Period.

37. CSL Behring LLC 2022. Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human Factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B - 24-month Post-dose Analysis Period.

38. CSL Behring LLC 2019. AMT-061-02 eCOA Handheld_Infusion Bleeding Diary_German (Germany)_v2.00.

39. CSL Behring LLC 2019. AMT-061-02 eCOA Handheld_Daily Evening Diary_German (Germany)_v2.00.

40. CSL Behring LLC 2022. elektronisches Patiententagebuch

41. CSL Behring LLC 2022. Investigator Bleed Assessment Form.

42. CSL Behring LLC 2022. Long-Term Follow-Up Tagebuch.

43. Alshaikhli, A. & Rokkam, V. R. 2022. Hemophilia B. *StatPearls.* Treasure Island (FL).

44. Lash, T., VandeWeele, T., Haneause, S. & Rothman, K. 2021. *Modern Epidemiology. Fourth ed.*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

45. Altman, D. G. & Bland, J. M. 2011. How to obtain the P value from a confidence interval. *BMJ (Clinical research ed.),* 343**,** d2304.

46. Nathwani, A. C. & Tuddenham, E. G. D. 2020. Haemophilia, the journey in search of a cure. 1960-2020. *Br J Haematol,* 191**,** 573-8.

47. CSL Behring LLC 2022. Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B.

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[22]] – 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

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von prospektiv geplanten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Recherche bildet somit sowohl direkt vergleichende als auch nicht randomisiert vergleichende Studien ab. Die Dokumentation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.2 sowie nachfolgend in Anhang 4-A3.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	10.02.2023
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Einschränkung

Zeile	Suche	Treffer
#1	(("etranacogene"[tiab] OR "etranacogen"[tiab]) AND "dezaparvovec"[tiab]) OR "etranadez" [tiab]	7
#2	"AMT-061"[tiab] OR "AMT 061"[tiab] OR "AMT061"[tiab] OR "CSL 222"[tiab] OR "CSL-222"[tiab] OR "CSL222"[tiab]	7
#3	"Hemgenix"[tiab]	1
#4	#1 OR #2 OR #3	9

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	10.02.2023
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]

Zeile	Suche	Treffer
#1	(("etranacogene":ti,ab,kw OR "etranacogen":ti,ab,kw) AND "dezaparvovec":ti,ab,kw) OR "etranadez":ti,ab,kw	2
#2	"AMT-061":ti,ab,kw OR "AMT 061":ti,ab,kw OR "AMT061":ti,ab,kw OR "CSL 222":ti,ab,kw OR "CSL-222":ti,ab,kw OR "CSL222":ti,ab,kw	2
#3	"Hemgenix":ti,ab,kw	0
#4	#1 OR #2 OR #3	3

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	3
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	10.02.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(('etranacogene':ti,ab,kw OR 'etranacogen':ti,ab,kw) AND 'dezaparvovec':ti,ab,kw) OR 'etranadez':ti,ab,kw	40
#2	'AMT-061':ti,ab,kw OR 'AMT 061':ti,ab,kw OR 'AMT061':ti,ab,kw OR 'CSL 222':ti,ab,kw OR 'CSL-222':ti,ab,kw OR 'CSL222':ti,ab,kw	52
#3	'Hemgenix':ti,ab,kw	2
#4	#1 OR #2 OR #3	66

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von prospektiv geplanten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Recherche bildet somit sowohl direkt vergleichende als auch nicht randomisiert vergleichende Studien ab. Die Dokumentation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.2 sowie nachfolgend in Anhang 4-B3.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	10.02.2023
Suchstrategie	**Intervention:** ((etranacogene OR etranacogen) AND dezaparvovec) OR etranadez OR "AMT-061" OR "AMT 061" OR AMT061 OR "CSL 222" OR "CSL-222" OR CSL222 OR Hemgenix **Study type:** Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	2

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.02.2023
Suchstrategie	((etranacogene OR etranacogen) AND dezaparvovec) OR etranadez OR "AMT-061" OR "AMT 061" OR AMT061 OR "CSL 222" OR "CSL-222" OR CSL222 OR Hemgenix
Treffer	1

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	10.02.2023
Suchstrategie	((etranacogene OR etranacogen) AND dezaparvovec) OR etranadez OR "AMT-061" OR "AMT 061" OR AMT061 OR "CSL 222" OR "CSL-222" OR CSL222 OR Hemgenix
Treffer	10 Einträge für 5 Studien

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Es konnten keine RCT identifiziert werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Shah, J., Kim, H., Sivamurthy, K., Monahan, P. E. & Fries, M. 2023. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. Current medical research and opinion, 39, 227-37.	A5 – Studiendesign
2	Von Drygalski, A., Giermasz, A., Castaman, G., Key, N. S., Lattimore, S., Leebeek, F. W. G., Miesbach, W., Recht, M., Long, A., Gut, R., Sawyer, E. K. & Pipe, S. W. 2019. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood advances, 3, 3241-7.	A5 – Studiendesign
3	von Drygalski, A., Gomez, E., Giermasz, A., Castaman, G., Key, N. S., Lattimore, S. S., Leebeek, F. W. G., Miesbach, W. A., Recht, M., Gut, R. Z., Dolmetsch, R., Monahan, P. E., Le Quellec, S. & Pipe, S. W. 2022. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparvovec gene therapy. Blood advances.	A5 – Studiendesign

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Es konnten keine RCT identifiziert werden.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

clinicaltrials.gov					
Nr.	**Register-nummer**	**Titel**	**Jahr**	**Internetadresse**	**Ein-/ Ausschlussgrund**
1	Nct03569891	HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569891	eingeschlossen
2	Nct03489291	Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489291	A5 – Studiendesign

clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR)					
Nr.	**Register-nummer**	**Titel**	**Jahr**	**Internetadresse**	**Ein-/ Ausschlussgrund**
1	2017-004305-40	Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40	eingeschlossen

ICTRP					
Nr.	**Register-nummer**	**Titel**	**Jahr**	**Internetadresse**	**Ein-/ Ausschlussgrund**
1	Euctr2017-004305-40-Nl	A phase III trial investigating a gene therapy (AAV-hFIXco-Padua, AMT-061), in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate if it's effective, and secondly further describe it's safety profile	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40	eingeschlossen
2	Nct03569891	HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03569891	eingeschlossen
3	Nct03489291	Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03489291	A5 - Studiendesign
4	Euctr2017-004305-40-Ie	A phase III trial investigating a gene therapy (AAV-hFIXco-Padua, AMT-061), in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate if it's effective, and secondly further describe it's safety profile	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40	Duplikat
5	Euctr2017-004305-40-Dk	A phase III trial investigating a gene therapy (AAV-hFIXco-Padua, AMT-061), in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate if it's effective, and secondly further describe it's safety profile	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40	Duplikat

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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 4-144 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 4-144 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HOPE-B (CT-AMT-061-02)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studien-teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting])	Die Studie CT-AMT-061-02 (nachfolgend als Studie HOPE-B bezeichnet) ist eine offene, multizentrische, multinationale Phase-III-Studie. Die Studie HOPE-B schloss männliche Patienten mit angeborener Hämophilie B mit schwerem oder moderatem FIX-Mangel (definiert als ≤ 2 % des normal zirkulierenden FIX-Levels) ab einem Alter von ≥ 18 Jahren ein. Die Patienten mussten bereits 2 Monate vor dem Screening eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe erhalten haben. Diese war definiert als die Notwendigkeit einer FIX-Prophylaxe mit a priori festgelegter Häufigkeit der Infusionen. Des Weiteren musste bei den Patienten eine Behandlung mit FIX-Protein mit > 150 Expositionstage vorliegen. Geeignete Patienten wurden im Anschluss an die Screening Phase der Studie in eine Lead-In Phase aufgenommen. Während der Lead-In Phase dokumentierten die Patienten für mindestens 6 Monate ihre FIX-Prophylaxe und die Häufigkeit von Blutungsepisoden. Im Anschluss an die Lead-In Phase erfolgte die einmalige Verabreichung der Studienmedikation, gefolgt von einer einjährigen Follow-Up Phase (Nachbehandlungsphase). Im Rahmen eines Langzeit-Follow-Up wurden die Patienten anschließend für weitere 4 Jahre beobachtet.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Als Intervention erhielten die Patienten eine einmalige, intravenöse Infusion von 2 x 10^{13} gc/kg AAV5-hFIXco-Padua (Etranacogene dezaparvovec, nachfolgend als EtranaDez bezeichnet). EtranaDez ist eine adeno-assoziierte Virusvektor-basierte Gentherapie welche die Padua Variante einer Kodon-optimierter cDNA des human FIX unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors beinhaltet. Die Vergleichstherapie war die während der Lead-In Phase (vor EtranaDez-Behandlung) verwendeten FIX-Prophylaxe.
5	Studienziel	In der Studie HOPE-B wird die Nicht-Unterlegenheit von EtranaDez im Vergleich zu der Behandlung mit einer FIX-Prophylaxe, dem Standard-of-Care, bei Patienten mit Hämophilie B untersucht.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungs-instrumenten)	**Primäres Zielkriterium:** • Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit von EtranaDez während der 52 Wochen Follow-Up nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) im Vergleich zur dauerhaften routinemäßigen Standard-of-Care Prophylaxe mit FIX in der Lead-In Phase, gemessen anhand der ABR. **Sekundäre und explorative Zielkriterien:** Das sekundäre Zielkriterium ist die Demonstration von zusätzlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekten einer systemischen Gabe von EtranaDez. Sekundäre Wirksamkeitskriterien fokussieren sich auf den Effekt von EtranaDez auf die endogene FIX-Aktivität nach 6, 12 und 18 Monate nach der einzigen Dosis von EtranaDez, der Prävention von Blutungen, Erfassung der niedrigsten FIX-Aktivität, Abbruch einer vorherigen dauerhaften Routineprophylaxe, der Einnahme einer FIX-Ersatztherapie, Auftreten und Resolution von Blutungen in Zielgelenken, geschätzte ABR während der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (Monate 6 – 18 nach der Behandlung) als eine Funktion des prä-IMP anti-AAV5 Titers unter Verwendung des Luziferase-basierten NAB Untersuchung (als eine Korrelationsanalyse), Korrelation des prä-IMP anti-AAV5 Antikörper Titers unter Verwendung des Luziferase-basierten NAB Untersuchung mit der FIX-Aktivität nach der Behandlung mit EtranaDez, Erfassung des EQ-5D-5L und iPAQ. Explorative Zielkriterien werden den Effekt von EtranaDez auf FIX-Level, HJHS-Scores, WPAI, BPI, HAL und Hem-A-QoL, sowie Subgruppenanalysen untersuchen. Außerdem wird die ABR als Funktion der durchschnittlichen FIX-Aktivität geschätzt (Korrelationsanalyse). **Sicherheitskriterien:** • Die Sicherheitskriterien beinhalten die Erfassung von UE, Veränderungen im Ultraschallbild des Abdomens, Anti-AAV5 Antikörper (gesamt [IgM und IgG], NAB), AAV5 Kapsid-spezifische T-Zellen Antwort, Bildung von anti-FIX-Antikörper, Bildung von FIX Inhibitoren und Erholung, Hämatologische und serumchemische Parameter, ALT/AST Erhöhung, Verwendung von Kortikosteroiden zur Stabilisierung der FIX-Aktivität im Kontext einer ALT/AST Erhöhung Verwendung zur ALT/AST Erhöhung, AFP **Primärer Endpunkt** • Vergleich der ABR von EtranaDez und der Prophylaxe für den Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit zwischen der Lead-In Phase und 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) **Sekundäre Endpunkte** • Endogene FIX-Aktivität zu 6 Monaten nach EtranaDez-Behandlung • Endogene FIX-Aktivität zu 12 Monaten nach EtranaDez-Behandlung • Endogene FIX-Aktivität zu 18 Monaten nach EtranaDez-Behandlung • Annualisierter Verbrauch an FIX-Ersatztherapie während den 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung), unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes, im Vergleich zur Lead-In Phase • Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie während den 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung), unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes, im Vergleich zur Lead-In Phase • Anteil der Patienten, die frei von zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) blieben • Vergleich des Prozentsatzes an Patienten mit einer Talspiegel FIX-Aktivität < 12 % des normalen Levels zwischen der Lead-In Phase und nach EtranaDez-Behandlung über die 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) • Vergleich der ABR von EtranaDez und der Prophylaxe für den Nachweis einer Überlegenheit zwischen der Lead-In Phase und 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Rate an spontanen Blutungsereignissen während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) im Vergleich zur Lead-In Phase • Rate an Gelenkblutungsereignissen während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) im Vergleich zur Lead-In Phase • Geschätzte ABR – während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) – als Funktion der pre-IMP AAV5 Antikörpertiter unter Verwendung eines Luciferase-basierten neutralisierenden Antikörper Tests (als „Korrelationsanalyse“) • Korrelation des FIX-Aktivitätslevels während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) mit den pre-IMP anti-AAV5 Antikörpertitern unter Verwendung eines Luciferase-basierten neutralisierenden Antikörper Tests • Auftreten (und Auflösung) neuer Zielgelenke während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) und Auflösung bereits vorhandener Zielgelenke nach EtranaDez-Behandlung • Anteil der Patienten ohne Blutungen während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) • PRO Fragebogen Scores des iPAQ (Gesamtscore der physikalischen Aktivität) während der 12 Monate nach EtranaDez-Behandlung im Vergleich zur Lead-In Phase • PRO Fragebogen Scores der EQ-5D-5L VAS während der 12 Monate nach EtranaDez-Behandlung im Vergleich zur Lead In Phase- **Sicherheits-Endpunkte:** • UEs • Veränderungen im Ultraschallbild des Abdomens • Anti-AAV5 Antikörper (gesamt [IgM und IgG], neutralisierende Antikörper) • AAV5 Kapsid-spezifische T Zellen • Anti-FIX-Antikörper • FIX Inhibitoren und Erholung • Hämatologische und serumchemische Parameter • ALT/AST Level und Kortikosteroid Verwendung zur ALT/AST Erhöhung • Vektor DNA in Blut und Sperma • Inflammatorische Marker: IL-1β, IL-2, IL-6, IFN γ, MCP-1 • AFP **Explorative Wirksamkeits-Endpunkte:** • FIX Proteinspiegel während der 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung • HJHS während der Lead-In Phase (Prophylaxe) und während der 12 Monate nach EtranaDez-Behandlung • Andere PRO Fragebögen: WPAI, BPI, HAL und Hem-A-QoL Fragebogen Scores während der Lead-In Phase (Prophylaxe) und während der 12 Monate nach EtranaDez-Behandlung • EQ-5D-5L Index Scores während der Lead-In Phase (Prophylaxe) und während der 12 Monate nach EtranaDez-Behandlung • Geschätzte ABR als Funktion der mittleren FIX-Aktivität (als „Korrelationsanalyse“) über die 18 Monate nach der EtranaDez-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung (Nachbehandlungsphase) • Rate traumatischer Blutungsereignisse während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) im Vergleich zur Lead-In Phase • Endogene FIX-Aktivität zu 2, 3, 4, und 5 Jahren nach EtranaDez-Behandlung • Vergleich der ABR von EtranaDez und der Prophylaxe für den Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit zwischen der Lead-In Phase und dem 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) • Annualisierter Verbrauch an FIX-Ersatztherapie während des 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung), unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes, im Vergleich zur Lead-In Phase • Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie während des 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung), unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes, im Vergleich zur Lead-In Phase • Anteil der Patienten, die frei von zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe blieben während des 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) • Häufigkeit der Patienten mit einer Talspiegel FIX-Aktivität < 12 % des normalen Levels im Vergleich zwischen der Lead-In Phase und 2, 3, 4, und 5 Jahren nach EtranaDez-Behandlung • Vergleich der ABR von EtranaDez und der Prophylaxe für den Nachweis einer Überlegenheit zwischen der Lead-In Phase und dem 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) • Rate an spontanen Blutungsereignissen während dem 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) im Vergleich zur Lead-In Phase • Rate an Gelenkblutungsereignissen während dem 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) im Vergleich zur Lead-In Phase • Geschätzte ABR – während dem 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) – als Funktion der pre-IMP anti-AAV5 Antikörpertiter unter Verwendung eines Luciferase-basierten neutralisierenden Antikörper Tests (als „Korrelationsanalyse“) • Korrelation des FIX-Aktivitätslevels während dem 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) mit den pre-IMP anti-AAV5 Antikörpertitern unter Verwendung eines Luciferase-basierten neutralisierenden Antikörper Tests • Auftreten und Auflösung von Zielgelenke während der 2, 3, 4, und 5 Jahre nach EtranaDez-Behandlung • Anteil der Patienten ohne Blutungen während des 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) • PRO Fragebogen Scores des iPAQ zu 2, 3, 4, und 5 Jahren nach EtranaDez-Behandlung im Vergleich zur Lead-In Phase • PRO Fragebogen Scores des EQ-5D-5L zu 2, 3, 4, und 5 Jahren nach EtranaDez-Behandlung im Vergleich zur Lead-In Phase • FIX Proteinspiegel während der 2, 3, 4, und 5 Jahre nach EtranaDez-Behandlung • HJHS während der Lead-In Phase (Prophylaxe) und während der 2, 3, 4, und 5 Jahre nach EtranaDez-Behandlung • Andere PRO Fragebögen: WPAI, BPI, HAL, und Hem-A-QoL Fragebogen Scores während der Lead-In Phase (Prophylaxe) und während der 2, 3, 4, und 5 Jahre nach EtranaDez-Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Geschätzte ABR über die Zeit als Funktion der mittleren FIX-Aktivität (als „Korrelationsanalyse“) über das 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) • Rate traumatischer Blutungsereignisse während dem 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Follow-Up (nach EtranaDez-Behandlung) im Vergleich zur Lead-In Phase **Substudien Endpunkte:** • Zusammenfassende Scores und Antworten zu individuellen Items des PROBE Fragebogen • Substudien Endpunkte zu MSKUS o J.A.D.E. Scores **Subgruppenanalysen:** Es wurden Subgruppenanalysen für Alter, Rasse und/oder Ethnie, Anzahl an Blutungsepisoden während der Lead-In Phase, Zielgelenke bei Screening, Baseline anti-AAV5 neutralisierende Antikörper, HIV und Hepatitis Status und Leber Pathologie zu Baseline für die folgenden Endpunkte durchgeführt: • Endogene FIX-Aktivität zu 18 Monaten nach EtranaDez-Behandlung • Annualisierter Verbrauch an FIX-Ersatztherapie während den 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung), unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes, im Vergleich zur Lead-In Phase • Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie während den 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung), unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes, im Vergleich zur Lead-In Phase • Vergleich der ABR zwischen EtranaDez und der Prophylaxe zwischen der Lead-In Phase und 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) • Häufigkeit der Patienten mit einer Talspiegel FIX-Aktivität < 12 % des normalen Levels im Vergleich zwischen der Lead-In Phase und nach EtranaDez-Behandlung über die 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) • Anteil der Patienten, die während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) frei von zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe blieben
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Die Berechnung der Fallzahl beruht auf der Analyse der Nicht-Unterlegenheit der ABR des primären Endpunktes. Basierend auf einer Literaturrecherche zu Studien in der vorliegenden Indikation sowie der vorangegangenen Phase I/II-Studie AMP-060 wurde die Nicht-Unterlegenheitsgrenze bei einem Ratenverhältnis der ABR von 1,8 zwischen EtranaDez (Nachbehandlungsphase) und der Behandlung mit einer FIX-Prophylaxe (Lead-In Phase) festgelegt. Für die Etablierung der Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde eine ABR von 2,4 zwischen einer FIX-Prophylaxe und Placebo angenommen. Mittels Simulation der ABR wurde für eine Stichprobengröße von N = 50 die Nicht-Unterlegenheit bei einer Grenze von 1,8 und einer Power von 82,0 %

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nachweisen. Diese Simulation der ABR erfolgte unter einer negativen Binomialverteilung mit einer jährlichen Rate von 2,4 Events für die Lead-In Phase und 1,9 Events für die Nachbehandlungsphase, mit einer Pearson-Korrelation von 0,05 für die Anzahl der Events zwischen den beiden Zeiträumen und mit einem gemeinsamen negativen Binomialdispersionsparameter von 1,5. Folglich sollte die Studie HOPE-B mindestens 50 analysierbare Patienten umfassen. In Anbetracht der für die ABR erforderlichen Stichprobengröße ergibt sich eine Power von > 95 % für die sekundäre statistische Analyse der endogenen FIX-Aktivität. **Interimanalysen:** Die Analyse des ersten sekundären Endpunktes, der endogenen FIX-Aktivität zu 6 Monaten nach EtranaDez-Behandlung, sollte erfolgen, sobald der letzte Patient den 6-Monats-Zeitpunkt nach EtranaDez-Behandlung erreicht hatte. Diese Analyse wird auf Basis von bereinigten Daten und einer teilweise geschlossenen Datenbank erfolgen. Die Analyse des zweiten sekundären Endpunktes, der endogenen FIX-Aktivität zu 12 Monaten nach EtranaDez-Behandlung, sollte erfolgen, sobald der letzte Patient den 12-Monats-Zeitpunkt nach EtranaDez-Behandlung erreicht hatte. Diese Analyse wird ebenfalls auf Basis von bereinigten Daten und einer teilweise geschlossenen Datenbank erfolgen. **Finale Analyse:** Es wird angenommen, dass die FIX-Expression 6 Monate nach der EtranaDez Behandlung stabil ist. Nach 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression werden die primäre Analyse der ABR, die sekundären und explorativen Wirksamkeitsdaten, sowie die Sicherheitsdaten gemäß des SAP analysiert und werden in einem CSR (18-Monats-Analyse) dokumentiert. Die Datenbank wird zu diesem Zeitpunkt geschlossen und ohne explizite Autorisierung vom Sponsoren nicht mehr verändert (mit Ausnahme von Endzeitpunkten und Ergebnissen von anhaltenden Ereignissen und Behandlungen). **Abbruchregelungen:** Patienten hatten die Möglichkeit, die Studie zu jedem Zeitpunkt, aus jeglichem Grund und ohne Auswirkungen auf ihre zukünftige medizinische Versorgung zu beenden. Die Prüfärzte oder der Sponsor hatten das Recht, Patienten zu jeglichem Zeitpunkt von der Studie auszuschließen, sofern es nicht weiter im Interesse dieser Patienten lag, die Studie fortzuführen. Da es sich bei der Studie HOPE-B um eine Gentherapie-Studie handelt, in der die Gabe der Studienmediakation als einmalige intravenöse Infusion erfolgt, sollten die Prüfärzte das Ausscheiden von Patienten aus der Studie nach Möglichkeit vermeiden, um die Analyse des Langzeit-Follow-Up zu ermöglichen. Wenn ein Patient die Teilnahme an der Studie aufgrund seiner eigenen Entscheidung beendete, oder basierend auf der Entscheidung des Prüfarztes, die Erfassung der Sicherheit sollte abhängig vom Einverständnis des Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fortgeführt werden. Die Erfassung der Sicherheit erfolgt regelmäßig (etwa alle 6 Monate) durch Prüfen der medizinischen Aufzeichnungen, um Informationen der Routinevisiten des Patienten mit seinem behandelndem Arzt zu erhalten. Die Erfassung erfolgt bis zu 5 Jahre nach EtranaDez Behandlung. Informationen über UE, SUE, der Verwendung von Begleitmedikation und die Erfassung von Laborwerten erfolgt je nach Verfügbarkeit. Sofern ein Patient von der Studie ausgeschlossen wurde, sollte der Prüfarzt alles Mögliche versuchen, dass eine separate Einverständniserklärung unterschrieben wird, um eine Erfassung der Langzeitsicherheit zu ermöglichen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekte, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Im Rahmen der Studie HOPE-B wurde ein intraindividueller Vergleich zwischen der Lead-In Phase mit FIX-Prophylaxe vs. nach EtranaDez-Behandlung (Nachbehandlungsphase) durchgeführt. Die Studie weist einen Behandlungsarm auf. Um die verschiedenen Erhebungszeiträume der Lead-In Phase und der Nachbehandlungsphase zu berücksichtigen, wurde ein RM GEE negatives binomiales Regressionsmodell mit einem Offset-Parameter verwendet.
9	Verblindung	Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene Studie mit einem Behandlungsarm. Die Patienten und das Studienpersonal waren nicht verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Der Patient stellte die kleinste Analyseeinheit dar.
11	Statistische Methoden	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höheren Versionen durchgeführt. **Analyse Populationen:** • Die FAS Population umfasste alle eingeschlossen Patienten, die in die Lead-In Phase aufgenommen wurden, eine einmalige Dosis EtranaDez erhalten und die Datenerhebung für mindestens einen Wirksamkeitsendpunkt nach EtranaDez-Behandlung durchlaufen hatten. Die FAS Population stellte die Basis für alle Wirksamkeitsanalysen dar. • Die PP Population umfasste alle Patienten der FAS Population, die eine stabile und adäquate Durchführung der Prophylaxe während der Lead-In Phase aufwiesen, die mindestens 18 Monate der Erhebung von Wirksamkeitsdaten (52 Wochen nach stabiler FIX-Expression) für die 18-Monats-Analyse durchlaufen hatten oder die mindestens ein Jahr der Erhebung von Wirksamkeitsdaten für die 12-Monats-Analyse durchlaufen hatten oder die mindestens 6 Monate der Erhebung von Wirksamkeitsdaten für die 6-Monats-Analyse durchlaufen hatten und die keine maßgeblichen Protokollabweichungen aufwiesen. Die PP Population wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet. Protokollabweichungen welche die Interpretierbarkeit der Wirksamkeit beeinflussen schließen den Widerwillen ein die dauerhafte FIX-Routineprophylaxe nach Erhalt der Behandlung mit EtranaDez zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unterbrechen. • Die Lead-In Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die in die Lead-In Phase aufgenommenen wurden. • Die Nachbehandlungs-Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die EtranaDez erhalten hatten, unabhängig von jeglichen Protokollabweichungen. • Die Darstellung der Studienphasen-spezifischen Sicherheitsergebnisse beruhte auf der Studienphasen-spezifischen Sicherheitspopulation für „N“ und den Nenner (für Prozentsätze). • Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die entweder in der Lead-In Sicherheitspopulation oder Nachbehandlungs-Sicherheitspopulation enthalten waren. • Die Screening Ausschlusspopulation umfasste alle Patienten, die das Screening durchlaufen hatten, jedoch nicht in die Lead-In Phase aufgenommen wurden. • Die Lead-In Abbruchpopulation umfasste alle Patienten, die in die Lead-In Phase aufgenommen wurden, jedoch vor der EtranaDez-Behandlung aus der Studie ausschieden. **Primäres Zielkriterium:** Die ABR wurde für die Lead-In Phase und die Nachbehandlungsphase (52 Wochen nach stabiler FIX-Expression [6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung]) erhoben. Die Anzahl an berichteten Blutungsereignissen wurde mit einem ein RM GEE negatives binomiales Regressionsmodell mit einem Offset-Parameter verwendet, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträumen einzubeziehen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Wenn dieses Modell nicht konvergierte, wurde eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzstruktur verwendet. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den Zeitraum) als kategoriale Variable. Wenn keine Konvergenz erreicht wurde, wurden die ursprünglichen Schätzungen verwendet. Das geschätzte Ratenverhältnis, das einseitige 97,5 % Wald KI und der dazugehörige p-Wert wurden ermittelt. Die obere Grenze des sich daraus ergebenden KI des Ratenverhältnisses wurde mit der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,8 verglichen. Wenn die obere Grenze kleiner als 1,8 war, wurde die Nicht-Unterlegenheit angenommen. Für den Datenschnitt 52 Wochen nach der stabilen FIX-Expression (18 Monate nach der Behandlung), für die Analyse wurde die ABR über die 52 Wochen, welche auf die stabile FIX-Expression folgen (Monate 6 –18 nach der Behandlung) verwendet. Um EtranaDez Zeit für die Aktivierung zu geben und um den Patienten Zeit zu geben die Lead-In FIX-Routineprophylaxe zu beenden, wurde die ABR beginnend mit Tag 21 (der Nachbehandlungsphase) erhoben und für die Analyse verwendet. Die Zeit nach EtranaDez-Behandlung, in der das Risiko für ein Blutungsereignis besteht, war definiert als die Zeit, die der Patient in der Studie zwischen stabiler FIX-Expression (Monat 6; zwischen Tag 21 für Pre-Monat 18-Datenschnitte) und der Zeit 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (18 Monate; entspricht einem Jahr für den Monat 12 Datenschnitt), dem Studienende oder dem frühzeitigen Ausscheiden aus der Studie, je nachdem was zuerst auftrat, verbrachte. Jegliche Blutungsereignisse vor dem Erreichen einer stabilen FIX-Expression (Monat 6; bis Tag 21 für Pre-Monat 18-Datenschnitte) innerhalb der Nachbehandlungsphase wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. Ereignisse aus der gesamten Lead-In Phase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden berücksichtigt und die gesamte Lead-In Phase als Zeit betrachtet, in der ein Risiko für ein Blutungsereignis besteht. In der Analyse wurde jegliche Patienten-Zeit, während der Nachbehandlungsphase innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach exogener FIX-Behandlung, nicht als Zeit, in der ein Risiko für ein Blutungsereignis besteht, betrachtet. Jegliche Blutungsereignisse, die während oder nach Erreichen einer stabilen FIX-Expression stattfanden (Nachbehandlung in Monat 6; an oder nach Tag 21 für Pre-Monat 18-Datenschnitt), wurden als Ereignisse gewertet, auch wenn diese innerhalb einen Zeitintervalls von „Kontamination“ stattfanden. Die primäre Population für die Analyse ist die FAS. **Sekundäre und explorative Zielkriterien:** Für die Analyse der FIX-Aktivität wurde die Veränderung des unkontaminierten, endogenen FIX-Aktivitätslevels (gemessen mit Hilfe eines einstufigen aPTT Tests) zu Monat 6, Monat 12 und Monat 18 nach einmaliger EtranaDez-Behandlung untersucht, sobald jeweils der letzte Patient Monat 6, Monat 12 und Monat 18 erreicht hatte. Die folgend beschriebene Methodik für Datenerhebungen nach Monat 18 werden ebenfalls für die Monat 6 und Monat 12 Analysen verwendet. Die Veränderung zu Baseline in FIX-Aktivität ($Faktor_{DIFF}$) wird getestet: • H_0: $FIX_{DIFF} = 0$ (kein Behandlungseffekt) • H_1: $FIX_{DIFF} > 0$ Die Nullhypothese besagte, dass die Veränderung der FIX-Aktivität gleich Null ist. Diese Hypothese wurde bei einem einseitigen p-Wert von 0,025 auf statistische Signifikanz getestet. Die Veränderung der FIX-Aktivität (Prozent des normalen Levels) zu Monat 18 wurde unter Verwendung eines linearen, gemischten Models mit RM ausgewertet. Die Baseline FIX-Aktivität wird wie im SAP beschrieben imputiert. Wenn ein Patient nach EtranaDez-Behandlung gemäß Zentrallabor keine unkontaminierten FIX-Aktivitätswerte aufwies, wurde die FIX-Aktivität zu Monat 18 basierend auf der Historie der Schwere der Hämophilie B des Patienten auf die gleiche Weise wie die Baseline FIX-Aktivität imputiert. Das Model enthielt Visiten als eine kategoriale Kovariate. Eine Toeplitz Kovarianzmatrix wurde verwendet, um Korrelationen innerhalb eines Patienten abzubilden. Wenn das Toeplitz Model nicht konvergierte, wurde eine AR1 verwendet. In dem AR1 Modell wurden Patienten als zufälliger Effekt eingeschlossen. Wenn das AR1 Modell nicht konvergierte, wurden Patienten als zufälliger Effekt in Abwesenheit eines AR1 Modells modelliert. Wenn weiterhin keine Konvergenz erzielt wurde, wurden die ursprünglichen Schätzungen verwendet. Um die Vergleiche zu Monat 18 durchzuführen, wurde ein Kontrast verwendet. Es wurden die Veränderung von imputierter Baseline zu Monat 18, das zweiseitige 95 % KI für die mittlere Veränderung und der dazugehörige p-Wert für den Vergleich zu Null ausgewertet. Um EtranaDez Zeit für die Aktivierung zu geben und um den Patienten Zeit zu geben die Lead-In FIX-Routineprophylaxe zu beenden, wurden FIX-Level

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beginnend mit den Bewertungen zu Woche 3 für die Analyse verwendet. Visiten in der Nachbehandlungsphase innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach exogener FIX-Behandlung wurden als kontaminiert eingestuft und von der Analyse ausgeschlossen. Für die Monat 6-Analysen wurde eine weniger präzise Kontaminationsregel verwendet, bei dieser wurde der Zeitpunkt der exogenen FIX-Infusion und die nachfolgenden 9 Tage (10 diskrete Kalendertage insgesamt) als Zeitraum einer Kontamination betrachtet. Die Analysen für Monat 12 und Monat 18 verwenden die präzisere Definition einer Kontamination basierend auf 5 Halbwertszeiten. Die Hauptanalysen für die FIX-Aktivität werden mittels der FAS Population analysiert. Die Analysen, welche die PP Population verwenden, werden als Sensitivitätsanalysen betrachtet. Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt um fehlende Werte zu berücksichtigen und werden im SAP beschrieben. **Testen der Wirksamkeitsendpunkte:** Für die Wirksamkeits-Zielkriterien wurde eine hierarchische Testung unter Verwendung des geschlossenen Testverfahrens (für Typ-I Fehlerkontrolle der multiplen Testung) durchgeführt. Aufgrund des geschlossenen Testverfahrens war keine Korrektur für Multiplizität notwendig. Alle Endpunkte wurden auf Überlegenheit bei einem einseitigen Alpha Level von 0,025 getestet (ausgenommen bei anderer Festlegung). Die Testung der Überlegenheit und Nicht-Unterlegenheit basierte auf der FAS Population. Es wurde eine festgelegte, sequenzielle Testung mit hierarchischem Ansatz durchgeführt, bis ein nicht-signifikantes Ergebnis erreicht wurde (ausgenommen bei anderer Festlegung). Die primären und sekundären Endpunkte wurden in folgender Reihenfolge getestet: 1. Vergleich der ABR von EtranaDez und der Prophylaxe für den Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit zwischen der Lead-In Phase und 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) 2. Endogene FIX-Aktivität zu 6 Monaten nach EtranaDez-Behandlung 3. Endogene FIX-Aktivität zu 12 Monaten nach EtranaDez-Behandlung 4. Endogene FIX-Aktivität zu 18 Monaten nach EtranaDez-Behandlung 5. Annualisierter Verbrauch an FIX-Ersatztherapie während den 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung), unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes, im Vergleich zur Lead-In Phase 6. Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie während den 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung), unter Ausschluss von invasiven Verfahren des FIX-Ersatzes, im Vergleich zur Lead-In Phase 7. Vergleich des Prozentsatzes an Patienten mit einer Talspiegel FIX-Aktivität < 12 % des normalen Levels im Vergleich zwischen der Lead-In Phase und nach EtranaDez-Behandlung über die 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) 8. Vergleich der ABR von EtranaDez und der Prophylaxe für den Nachweis einer Überlegenheit zwischen der Lead-In Phase und 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung 9. Rate an spontanen Blutungsereignissen während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleich zur Lead-In Phase 10. Rate an Gelenkblutungsereignissen während der 52 Wochen nach stabiler FIX-Expression (6 – 18 Monate nach EtranaDez-Behandlung) im Vergleich zur Lead-In Phase 11. PRO Fragebogen Scores des iPAQ (Gesamtscore der physikalischen Aktivität) während der 12 Monate nach EtranaDez-Behandlung im Vergleich zur Lead-In Phase 12. PRO Fragebogen Scores der EQ-5D-5L VAS während der 12 Monate nach EtranaDez-Behandlung im Vergleich zur Lead-In Phase Simultane einseitige 97,5 % KI basierend auf einem geographischen Ansatz für multiples Testen werden für Fehlertyp I kontrollierte Wirksamkeitsendpunkte als supportive Analysen bereitgestellt. Für Endpunkte bei denen ein Anstieg einen Vorteil der Behandlung darstellt, wird das untere 97,5 % KI dargestellt. Für jegliche Datenschnitte (z. B. Analysezeitpunkte) welche nicht den Haupt-Datenschnitten entsprechen, werden die p-Werte und KI als deskriptiv und nicht inferentiell betrachtet. **Explorative Wirksamkeitsendpunkte:** Alle explorativen Endpunkte wurden deskriptiv dargestellt, wenn zutreffend. Es war keine formale statistische Testung für diese Endpunkte notwendig. Kontinuierliche Endpunkte wurden ebenfalls deskriptiv pro Visite zusammengefasst. Die Analysen basieren auf der FAS Population und der PP Population. **Optionale Substudien Endpunkte:** Die Analysen für die optionale PROBE Fragebogen Substudie werden im SAP beschrieben. Die Analysen für die optionale MSKUS Substudie werden im einem separaten SAP beschrieben. Die Analysen für die jeweilige Substudie basieren auf der FAS Population der entsprechenden Patienten. Jeder Patient mit mindestens einem erfassten Endpunkt in der jeweiligen Substudie wird als Teilnehmer dieser Studie angesehen. **Sicherheitsanalysen.** Alle unter der Behandlung auftretenden UE wurden nach SOC und PT gemäß MedDRA Terminologie dargestellt. Zusätzlich wurden alle unter der Behandlung auftretenden UE nach Schweregrad (mild/moderat/schwer gemäß CTCAE) und nach Beziehung zur Studienmedikation (behandlungsbedingt/nicht-behandlungsbedingt) dargestellt. Für die Analyse wurden die Häufigkeit (Anzahl der Patienten mit einem Ereignis und Anzahl der Ereignisse) und Prozentsätze verwendet. Eine ähnliche Auswertung erfolgte für unter der Behandlung auftretende UE, die zu frühzeitigem Studienabbruch oder Tod führten sowie für SUE. Alle Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheits Population.
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Für die Studie HOPE-B wurden: • Screening: 75 Patienten • Screening-Versager: 8/75 Patienten (10,7 %) • Aufnahme in die Lead-In Phase: 67/75 Patienten (89,3 %) • Studienabbruch vor der Behandlung: 13/67 Patienten (19,4 %) • Mit EtranaDez behandelt: 54/67 Patienten (80,6 %) • Behandlung abgeschlossen: 53/54 Patienten (98,1 %) • Follow-Up von 24 Monaten abgeschlossen: 52/54 Patienten. Ein Patient brach die Infusion mit EtranaDez vorzeitig aufgrund einer Hypersensitivität ab und erhielt nur eine partielle (10 %) Dosis, dieser Patient nahm weiter an der Studie für den Follow-Up teil. Ein Patient, welcher eine vollständige Behandlung erhalten hatte, verstarb 464 Tage (ca. 15 Monate) nach der Behandlung aufgrund eines nicht im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehenden Ereignisses. Ein Patient, welcher eine vollständige Behandlung erhalten hatte, jedoch auf Routineprophylaxe verblieb, zog seine Einverständniserklärung 24 Monate nach der Behandlung zurück (Monat 25-Visite wurde nicht beendet), der Follow-Up dieses Patienten erfolgte mittels Untersuchung der medizinischen Aufzeichnungen. Studie läuft aktuell noch.
13	Rekrutierung	Die Studie wurde an 33 Zentren durchgeführt, darunter 17 in den USA, 13 in der EU und 3 in UK.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Im Rahmen der Studie HOPE-B wurde ein intraindividueller Vergleich zwischen der Lead-In Phase mit FIX-Prophylaxe vs. nach EtranaDez-Behandlung (Nachbehandlungsphase) durchgeführt. Die Studie weist einen Behandlungsarm auf. Um die verschiedenen Erhebungszeiträume der Lead-In Phase und der Nachbehandlungsphase zu berücksichtigen, wurde ein RM GEE negatives binomiales Regressionsmodell mit einem Offset-Parameter verwendet.

16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	**Datenschnitte:**
		
		31. August 2021 (Auswertung zu Monat 18)
		Datenbanksperre. 18. Oktober 2021 (initial), 25. Januar 2022 (final)
		
		28. Februar 2022 (Auswertung zu Monat 24)
		Datenbanksperre: 21 April 2022 (final)
		
		Ausgewertete Patienten pro Analyse Population:
		
		• Sicherheitspopulation: n = 67/75 (89,3 %)
		• Lead In Sicherheitspopulation: n = 67/75 (89,3 %)
		  ○ Lead In Abbrecher (nicht mit EtranaDez behandelt): n = 13/67 (19,4 %)
		  ○ Nachbehandlungs-Sicherheitspopulation (mit EtranaDez behandelt) n = 54/67 (80,6 %)
		• FAS Population: n = 54/54 (100 %)
		  ○ PP Population: n = 53/54 (98,1 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o PROBE Substudie: n = 50/54 (92,6 %)
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; ADP: Alpha-Fetoprotein; ALT: Alanin-Aminotransferase; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AR1: Autoregressive Struktur 1. Ordnung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; AST: Aspartat-Aminotransferase; BPI: Brief Pain Inventory; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CSR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht); EQ-5D(-5L): European Quality of Life-5 Dimensions (5 Level); FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; GEE: Generalized Estimating Equations (verallgemeinerte geschätzte Gleichungen); HAL: Hämophilie Aktivitäten Liste; Hem-A-QoL: Hemophilia Specific Quality of Life Questionnaire for Adults; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HJHS: Hemophilia Joint Health Score; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IMP: Investigational Medicinal Product (Prüfmedikament); iPAQ: International Physical Activity Questionnaire; J.A.D.E: Joint Tissue Activity and Damage Exam; KI: Konfidenzintervall; MCP: Monozyten-chemotaktisches Protein; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSKUS: Musculoskeletal ultrasound (Skelettmuskel-Ultraschall); NAb: Neutralizing Antibodies (neutralisierende Antikörper); PP: Per Protocol; PRO: Patient Reported Outcome (patientenberichtes Ergebnis); PROBE: Patient Reported Outcomes, Burdens, and Experiences; PT: Preferred Term; RM: Repeated Measures (wiederholte Messungen); SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire		
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

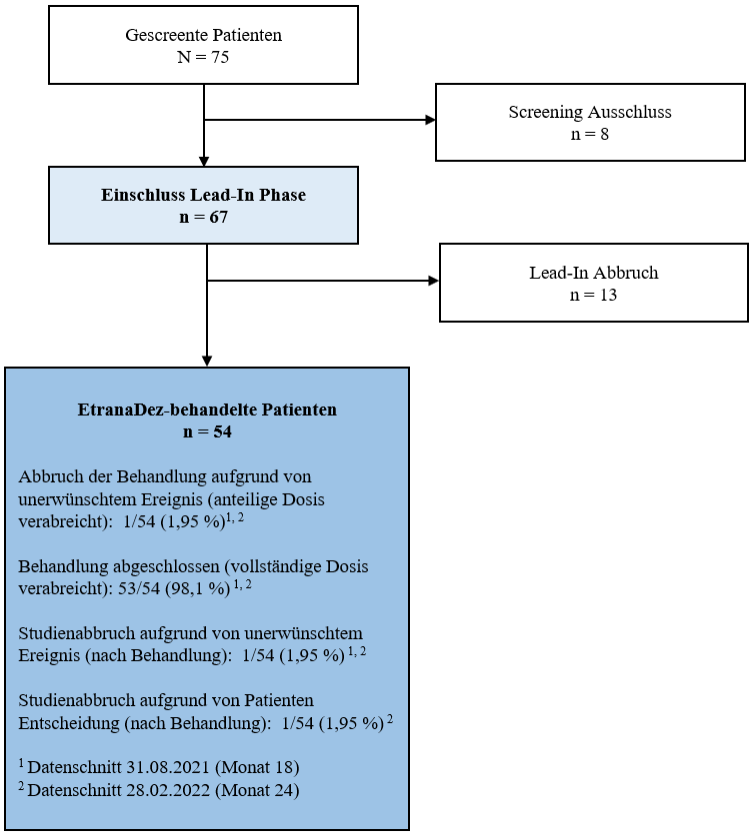

Abbildung 4-53: Flow-Chart der Studie HOPE-B

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie HOPE-B (CSL222_3001; CT-AMT-061-02)

Studie: HOPE-B

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

• Clinical Trial Protocol • Version 8.0 (Amendment 7.0) 07 Feb 2022 • Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B • 07.02.2022 [47]	A
• Clinical Study Report • Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon optimized human Factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia • 20.06.2022 [37]	B

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

A, B

Bei der Studie HOPE-B wird EtranaDez mit der FIX-Routineprophylaxe verglichen. Die einzelnen Studienphasen laufen konsekutiv ab, d. h. die Behandlungsgruppen verlaufen nicht parallel.

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:
A, B

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

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: Tod durch jegliche Ursache

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Endpunkterheber war nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Blutungsereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Endpunkterheber war nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: FIX-Aktivität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Endpunkterheber war nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: FIX-Ersatztherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Endpunkterheber war nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Endpunkterheber war nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hem-A-QoL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Endpunkterheber war nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Endpunkterheber war nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *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 Patientenanzahlen 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 Analysen

Analysen zu der Mortalität bis Monat 18 – Studie HOPE-B

Tabelle 4-146: Anzahl Todesfälle – Studie HOPE-B

Sicherheit	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	54	54	RR	OR
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18, n (%)	0 (0)	1 (1,9)	2 [0,28; 14,20] 0,498	3 [0,12; 73,65] 0,511
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18, n (%)	0 (0)	1 (1,9)	2 [0,28; 14,20] 0,498	3 [0,12; 73,65] 0,511

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Analysen zu den Blutungsereignissen bis Monat 18 (Morbidität) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-147: Annualisierte Blutungsrate – Studie HOPE-B

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate (Monat 0 – 18)			
n (%)	39 (75,0)	25 (48,1)	0,28 [0,19; 0,40] < 0,001
n'	129	77	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,03	1,06	
Adjustierte ABR [1]	4,00 [3]	1,11	
95 %-KI	3,04; 5,27	0,70; 1,75	
Annualisierte Blutungsrate (Monat 7 – 18)			
n (%)	39 (75,0)	18 (34,6)	0,25 [0,16; 0,40] < 0,001
n'	129	48	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,03	0,96	
Adjustierte ABR [1]	4,00 [3]	1,01	
95 %-KI	3,04; 5,27	0,58; 1,75	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 verglichen.

Tabelle 4-148: Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr mild; mild; moderat; schwer; sehr schwer) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr mild) (Monat 0 – 18)			
n (%)	15 (28,8)	14 (26,9)	0,30 [0,15; 0,61] 0,0004
n'	25	17	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,78	0,23	
Adjustierte ABR [1]	0,78 [3]	0,24	
95 %-KI	0,45; 1,38	0,15; 0,38	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (mild) (Monat 0 – 18)			
n (%)	20 (38,5)	9 (17.3)	0,19 [0,09; 0,40] < 0,0001
n'	40	16	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,25	0,22	
Adjustierte ABR [1]	1,22 [3]	0,23	
95 %-KI	0,78; 1,93	0,11; 0,48	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (moderat) (Monat 0 – 18)			
n (%)	23 (44,2)	16 (30,8)	0,31 [0,18; 0,53] < 0,0001
n'	46	31	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,44	0,43	
Adjustierte ABR [1]	1,44 [3]	0,45	
95 %-KI	0,96; 2,15	0,25; 0,79	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (schwer) (Monat 0 – 18)			
n (%)	10 (19,2)	9 (17,3)	0,32 [0,16; 0,64] 0,0007
n‘	14	10	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,44	0,14	
Adjustierte ABR [1]	0,44 [3]	0,14	
95 %-KI	0,23; 0,83	0,07; 0,26	

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr schwer) (Monat 0 – 18)			
n (%)	3 (5,8)	1 (1,9)	0,11 [0,01; 1,10] 0,0300
n‘	4	1	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,12	0,01	
Adjustierte ABR [1]	0,13 [3]	0,01	
95 %-KI	0,04; 0,40	0,00; 0,10	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr mild) (Monat 7 – 18)			
n (%)	15 (28,8)	7 (13,5)	0,26 [0,10; 0,70] 0,0039
n‘	25	10	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,78	0,20	
Adjustierte ABR [1]	0,78 [3]	0,21	
95 %-KI	0,45; 1,38	0,10; 0,43	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (mild) (Monat 7 – 18)			
n (%)	20 (38,5)	6 (11,5)	0,15 [0,06; 0,37] < 0,0001
n‘	40	9	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,25	0,18	
Adjustierte ABR [1]	1,22 [3]	0,18	
95 %-KI	0,78; 1,93	0,08; 0,43	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (moderat) (Monat 7 – 18)			
n (%)	23 (44,2)	10 (19,2)	0,29 [0,15; 0,57] 0,0001
n‘	46	20	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,44	0,40	
Adjustierte ABR [1]	1,44 [3]	0,42	
95 %-KI	0,96; 2,15	0,20; 0,89	

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (schwer) (Monat 7 – 18)			
n (%)	10 (19,2)	6 (11,5)	0,27 [0,12; 0,62] 0,0009
n‘	14	6	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,44	0,12	
Adjustierte ABR [1]	0,44 [3]	0,12	
95 %-KI	0,23; 0,83	0,06; 0,26	
Annualisierte Blutungsrate: Blutungsschwere (sehr schwer) (Monat 7 – 18)			
n (%)	3 (5,8)	1 (1,9)	0,16 [0,02; 1,60] 0,0597
n‘	4	1	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,12	0,02	
Adjustierte ABR [1]	0,13 [3]	0,02	
95 %-KI	0,04; 0,40	0,00; 0,14	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 verglichen.

Tabelle 4-149: Annualisierte Blutungsrate: Behandlung der Blutungsepisoden mit/ohne FIX-Therapie – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Behandlung der Blutungsepisode mit FIX-Therapie (Monat 0 – 18)			
n (%)	36 (69,2)	17 (32,7)	0,16 [0,10; 0,28] < 0,0001
n'	111	39	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,46	0,54	
Adjustierte ABR [1]	3,43 [3]	0,57	
95 %-KI	2,63; 4,49	0,32; 1,01	
Annualisierte Blutungsrate: Behandlung der Blutungsepisode ohne FIX-Therapie (Monat 0 – 18)			
n (%)	10 (19,2)	19 (36,5)	0,93 [0,52; 1,67] 0,4055
n'	18	38	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,56	0,52	
Adjustierte ABR [1]	0,57 [3]	0,53	
95 %-KI	0,26; 1,25	0,30; 0,97	
Annualisierte Blutungsrate: Behandlung der Blutungsepisode mit FIX-Therapie (Monat 7 – 18)			
n (%)	36 (69,2)	13 (25,0)	0,15 [0,08; 0,26] < 0,0001
n'	111	24	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,46	0,48	
Adjustierte ABR [1]	3,43 [3]	0,50	
95 %-KI	2,63; 4,49	0,26; 0,95	
Annualisierte Blutungsrate: Behandlung der Blutungsepisode ohne FIX-Therapie (Monat 7 – 18)			
n (%)	10 (19,2)	12 (23,1)	0,88 [0,47; 1,64] 0,3429
n‘	18	24	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	0,56	0,48	
Adjustierte ABR [1]	0,57 [3]	0,50	
95 %-KI	0,26; 1,25	0,24; 1,05	

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**52**	**52**	**-**

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 verglichen.

Tabelle 4-150: Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Anzahl Patienten mit Blutungsepisoden		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18, n (%)	39 (75,0)	25 (48,1)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	111 (86,0)	39 (50,6)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	18 (14,0)	38 (49,4)
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18, n (%)	39 (75,0)	18 (34,6)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	111 (86,0)	24 (50,0)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	18 (14,0)	24 (50,0)

FIX: Gerinnungsfaktor IX; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden

Tabelle 4-151: Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	FIX-Routine-prophylaxe [1]	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) (zu Monat 18, Beobachtungszeitraum ab Monat 0)				
Ja, n (%) Nein, n (%)	13 (25) 39 (75)	27 (52) 25 (48)	2,077 [1,218; 3,541] 0,007	3,333 [1,339; 8,300] 0,010
Patienten ohne Blutungen („Zero Bleeder“) (zu Monat 18, Beobachtungszeitraum ab Monat 7)				
Ja, n (%) Nein, n (%)	13 (25) 39 (75)	34 (65) 18 (35)	2,615 [1,583; 4,321] < 0,001	6,250 [2,175; 17,959] 0,001

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-152: Spontane Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Anzahl Patienten mit spontanen Blutungsepisoden		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18, n (%)	23 (44,2)	12 (23,1)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	39 (86,7)	12 (60,0)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	6 (13,3)	8 (40,0)
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18, n (%)	23 (44,2)	7 (13,5)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	39 (86,7)	6 (66,7)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	6 (13,3)	3 (33,3)
Spontane Blutungsepisoden pro Patient		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18		
MW (SD)	0,9 (1,4)	0,4 (0,8)
[Min; Max]	[0; 7]	[0; 3]
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18		
MW (SD)	0,9 (1,4)	0,2 (0,5)
[Min; Max]	[0; 7]	[0; 3]

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-153: Annualisierte Blutungsrate: Spontane Blutungen – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **Rate Ratio [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Spontane Blutungen (Monat 0 – 18)			
n (%)	23 (44,2)	12 (23,1)	0,20 [0,12; 0,35] < 0,0001
n'	45	20	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,40	0,27	
Adjustierte ABR [1]	1,39 [3]	0,28	
95 %-KI	0,91; 2,11	0,16; 0,49	
Annualisierte Blutungsrate: Spontane Blutungen (Monat 7 – 18)			
n (%)	23 (44,2)	7 (13,5)	0,13 [0,07; 0,26] < 0,0001
n'	45	9	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	1,40	0,18	
Adjustierte ABR [1]	1,39 [3]	0,18	
95 %-KI	0,91; 2,11	0,08; 0,40	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 verglichen.

Tabelle 4-154: Traumatische Blutungsepisoden – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Anzahl Patienten mit traumatischen Blutungsepisoden		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18, n (%)	29 (55,8)	19 (36,5)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	58 (82,9)	18 (40,9)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	12 (17,1)	26 (59,1)
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18, n (%)	29 (55,8)	12 (23,1)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	58 (82,9)	11 (36,7)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	12 (17,1)	19 (63,3)
Traumatische Blutungsepisoden pro Patient		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18		
MW (SD)	1,3 (1,8)	0,8 (1,9)
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 11]
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18		
MW (SD)	1,3 (1,8)	0,6 (1,5)
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 8]

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-155: Annualisierte Blutungsrate: Traumatische Blutungen – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **Rate Ratio [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Traumatische Blutungen (Monat 0 – 18)			
n (%)	29 (55,8)	19 (36,5)	0,28 [0,18; 0,46] < 0,0001
n'	70	44	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	2,18	0,60	
Adjustierte ABR [1]	2,19 [3]	0,63	
95 %-KI	1,49; 3,20	0,34; 1,14	

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Traumatische Blutungen (Monat 7 – 18)			
n (%)	29 (55,8)	12 (23,1)	0,29 [0,17; 0,51] < 0,0001
n'	70	30	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	2,18	0,60	
Adjustierte ABR [1]	2,19 [3]	0,63	
95 %-KI	1,49; 3,20	0,32; 1,25	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 verglichen.

Tabelle 4-156: Gelenkblutungsepisoden– Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Anzahl Patienten mit Gelenkblutungsepisoden		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18, n (%)	31 (59,6)	12 (23,1)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	65 (90,3)	18 (75,0)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	7 (9,7)	6 (25,0)
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18, n (%)	31 (59,6)	9 (17,3)
Blutungsepisoden mit FIX-Therapie; n' (%)	65 (90,3)	11 (78,6)
Blutungsepisoden ohne FIX-Therapie; n' (%)	7 (9,7)	3 (21,4)

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Gelenkblutungsepisoden pro Patient		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18		
MW (SD)	1,4 (1,7)	0,5 (1,1)
[Min; Max]	[0; 7]	[0; 5]
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18		
MW (SD)	1,4 (1,7)	0,3 (0,8)
[Min; Max]	[0; 7]	[0; 5]
FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Tabelle 4-157: Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen – Studie HOPE-B

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen (Monat 0 – 18)			
n (%)	31 (59,6)	12 (23,1)	0,15 [0,08; 0,28] < 0,0001
n'	72	24	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	72,79	
Nicht-adjustierte ABR [2]	2,25	0,33	
Adjustierte ABR [1]	2,20 [3]	0,34	
95 %-KI	1,61; 3,01	0,18; 0,65	
Annualisierte Blutungsrate: Gelenkblutungen (Monat 7 – 18)			
n (%)	31 (59,6)	9 (17,3)	0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001
n'	72	14	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,05	49,77	
Nicht-adjustierte ABR [2]	2,25	0,28	
Adjustierte ABR [1]	2,20 [3]	0,29	
95 %-KI	1,61; 3,01	0,13; 0,64	

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**52**	**52**	**-**

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 verglichen.

Tabelle 4-158: Neu auftretende Zielgelenke – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez
N	**52**	**52**
Anzahl und Inzidenzrate für Patienten mit neu auftretenden Zielgelenken		
Zeitraum nach EtranaDez Monat 0 – 18, n (%)	2 (3,8)	0
Neu auftretende Zielgelenke; n'	2	0
Neu auftretende Zielgelenke: behandelt; n' (%)	0	0
Neu auftretende Zielgelenke: unbehandelt; n' (%)	2 (100,0)	0
Pt-J. für neu auftretende Zielgelenke	32,00	72,8
I/Pt-J. [1]	0,06	0,00
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18, n (%)	2 (3,8)	0
Neu auftretende Zielgelenke; n'	2	0
Neu auftretende Zielgelenke: behandelt; n' (%)	0	0
Neu auftretende Zielgelenke: unbehandelt; n' (%)	2 (100,0)	0
Pt-J. für neu auftretende Zielgelenke	32,00	49,8
I/Pt-J. [1]	0,06	0,00

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Neu auftretende Zielgelenke pro Patient		
Zeitraum nach EtranaDez vs. Monat 0 – 18		
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[0; 1]	0,0
Zeitraum nach EtranaDez Monat 7 – 18		
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[0; 1]	0,0
FIX: Gerinnungsfaktor IX; I: Inzidenzrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der neu auftretenden Zielgelenke; Pt-J.: Patienten-Jahre [1] Die Inzidenzraten wurden pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der neu auftretenden Zielgelenke / Zeit unter Risiko [Jahre] berechnet.		

Tabelle 4-159: Auflösung von bestehenden Zielgelenken – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	**EtranaDez**	
N	**52**	**52**
Auflösung von bestehenden Zielgelenken (Monat 0 – 18)		
N'	2	2
n (%)	2 (100,0)	2 (100,0)
Auflösung von bestehenden Zielgelenken (Monat 7 – 18)		
N'	1	1
n (%)	1 (100,0)	1 (100,0)
mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; N': Anzahl der bestehenden Zielgelenke (ungeachtet des Patienten); n: Anzahl Ereignisse		

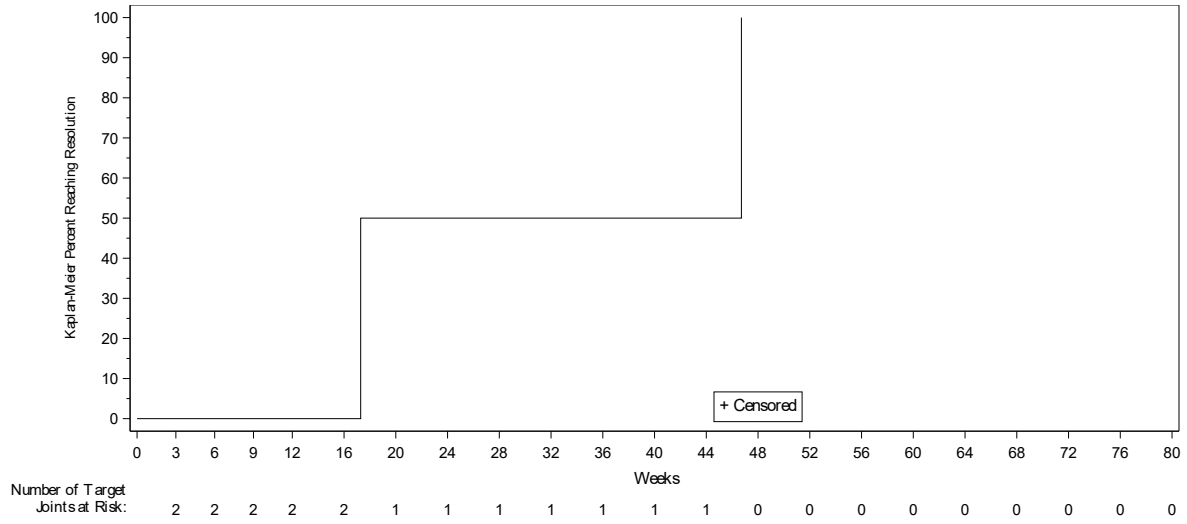

Abbildung 4-54: Zeit bis zur Auflösung von bestehenden Zielgelenken (Post-Treatment Phase; Monat 0 – 18) – Studie HOPE-B

Sensitivitätsanalysen zu den Blutungsereignissen bis Monat 24 (Morbidität) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-160: Annualisierte Blutungsrate – Studie HOPE-B

PP-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**53**	**53**	**-**
Annualisierte Blutungsrate (Monat 0 – 12)			
n (%)	39 (73,6)	-	0,33 [0,20; 0,54] < 0,0001
n'	129	54	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,56	47,69	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,96	1,13	
Adjustierte ABR [1]	4,05 [3]	1,28	
95 %-KI	3,11; 5,29	0,79; 2,08	
Annualisierte Blutungsrate (Monat 7 – 18)			
n (%)	39 (73,6)	-	0,33 [0,19; 0,59] < 0,0001
n'	129	53	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,56	50,08	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,96	1,06	
Adjustierte ABR [1]	4,05 [3]	1,35	
95 %-KI	3,11; 5,29	0,72; 2,54	
Annualisierte Blutungsrate (Monat 7 – 24)			
n (%)	39 (73,6)	-	0,30 [0,18; 0,50] < 0,0001
n'	129	73	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	32,56	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,96	0,98	
Adjustierte ABR [1]	4,05 [3]	1,21	
95 %-KI	3,11; 5,29	0,69; 2,11	

PP-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**53**	**53**	**-**

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; PP: Per Protocol; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-161: Annualisierte Blutungsrate unabhängig von FIX Verwendung während der Post-Treatment Phase – Studie HOPE-B

FAS-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate unabhängig von FIX Verwendung (Monat 0 – 18)			
n (%)	40 (74,1)	27 (50,0)	0,26 [0,18; 0,37] < 0,0001
n'	136	86	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	80,08	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,11	1,07	
Adjustierte ABR [1]	4,12 [3]	1,08	
95 %-KI	3,14; 5,41	0,71; 1,64	
Annualisierte Blutungsrate unabhängig von FIX Verwendung (Monat 7 – 18)			
n (%)	40 (74,1)	20 (37,0)	0,25 [0,16; 0,38] < 0,0001
n‘	136	54	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	53,03	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,11	1,02	
Adjustierte ABR [1]	4,12 [3]	1,02	
95 %-KI	3,14; 5,41	0,62; 1,69	

FAS-Population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate unabhängig von FIX Verwendung (Monat 0 – 24)			
n (%)	40 (74,1)	31 (57,4)	0,25 [0,17; 0,35] < 0,0001
n‘	136	106	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	106.23	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,11	1,00	
Adjustierte ABR [1]	4,10 [3]	1,01	
95 %-KI	3,12; 5,39	0,67; 1,52	
Annualisierte Blutungsrate unabhängig von FIX Verwendung (Monat 7 – 24)			
n (%)	40 (74,1)	27 (50,0)	0,23 [0,15; 0,35] < 0,0001
n‘	136	74	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	79,18	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,11	0,93	
Adjustierte ABR [1]	4,10 [3]	0,96	
95 %-KI	3,12; 5,39	0,61; 1,51	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 oder Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-162 Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit exogenem FIX behandelte Blutungen – Studie HOPE-B

FAS-Population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit exogenem FIX behandelte Blutungen (Monat 0 – 18)			
n (%)	37 (68,5)	19 (35,2)	0,24 [0,13; 0,46] < 0,0001
n‘	118	46	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	72,93	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,56	0,63	
Adjustierte ABR [1]	3,65 [3]	0,84	
95 %-KI	2,82; 4,74	0,45; 1,56	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit exogenem FIX behandelte Blutungen (Monat 7 – 18)			
n (%)	37 (68,5)	15 (27,8)	0,23 [0,12; 0,46] < 0,0001
n‘	118	30	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	49,78	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,56	0,60	
Adjustierte ABR [1]	3,65 [3]	0,84	
95 %-KI	2,82; 4,74	0,41; 1,73	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit exogenem FIX behandelte Blutungen (Monat 0 – 24)			
n (%)	37 (68,5)	21 (38,9)	0,24 [0,13; 0,44] < 0,0001
n'	118	59	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	97,71	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,56	0,60	
Adjustierte ABR [1]	3,64 [3]	0,82	
95 %-KI	2,80; 4,72	0,46; 1,48	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit exogenem FIX behandelte Blutungen (Monat 7 – 24)			
n (%)	37 (68,5)	19 (35,2)	0,27 [0,14; 0,54] 0,0001
n‘	118	43	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,56	0,58	
Adjustierte ABR [1]	3,64 [3]	0,99	
95 %-KI	2,80; 4,72	0,48; 2,03	

FAS-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**54**	**54**	**-**

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 oder Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-163 Patientenspezifische annualisierte Blutungsrate – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

FAS-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	ABR Ansprechkriterien
N	**54**	**54**	**-**
Patientenspezifische annualisierte Blutungsrate (Monat 7 – 18)			
Ja, n (%)	14 (25,9)	34 (63,0)	≤ 0,0
	14 (25,9)	37 (68,5)	≤ 1,0
	14 (25,9)	40 (74,1)	≤ 1,1
	14 (25,9)	41 (75,9)	≤ 1,2
	15 (27,8)	42 (77,8)	≤ 1,3
	16 (29,6)	42 (77,8)	≤ 1,4
	18 (33,3)	42 (77,8)	≤ 1,5
	21 (38,9)	42 (77,8)	≤ 1,7
	22 (40,7)	42 (77,8)	≤ 1,8
	24 (44,4)	42 (77,8)	≤ 1,9
	25 (46,3)	46 (85,2)	≤ 2,0
	26 (48,1)	46 (85,2)	≤ 2,6
	27 (50,0)	46 (85,2)	≤ 2,9
	28 (51,9)	46 (85,2)	≤ 3,1
	29 (53,7)	46 (85,2)	≤ 3,7
	31 (57,4)	46 (85,2)	≤ 3,9

FAS-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	ABR Ansprechkriterien
N	**54**	**54**	**-**
	31 (57,4)	47 (87,0)	≤ 4,1
	33 (61,1)	47 (87,0)	≤ 4,5
	33 (61,1)	48 (88,9)	≤ 4,7
	35 (64,8)	48 (88,9)	≤ 5,1
	36 (66,7)	48 (88,9)	≤ 5,2
	36 (66,7)	49 (90,7)	≤ 5,4
	37 (68,5)	49 (90,7)	≤ 5,5
	38 (70,4)	49 (90,7)	≤ 5,7
	39 (72,2)	49 (90,7)	≤ 5,8
	40 (74,1)	49 (90,7)	≤ 6,1
	42 (77,8)	49 (90,7)	≤ 6,3
	44 (81,5)	50 (92,6)	≤ 6,7
	45 (83,3)	50 (92,6)	≤ 7,0
	47 (87,0)	50 (92,6)	≤ 7,9
	47 (87,0)	51 (94,4)	≤ 8,1
	48 (88,9)	51 (94,4)	≤ 9,4
	48 (88,9)	52 (96,3)	≤ 9,5
	49 (90,7)	52 (96,3)	≤ 10,4
	50 (92,6)	52 (96,3)	≤ 10,7
	51 (94,4)	52 (96,3)	≤ 11,4
	52 (96,3)	52 (96,3)	≤ 12,7
	53 (98,1)	52 (96,3)	≤ 15,4
	54 (100,0)	52 (96,3)	≤ 18,1
	54 (100,0)	53 (98,1)	≤ 36,2
	54 (100,0)	54 (100,0)	≤ 1674,0

FAS-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	ABR Ansprechkriterien
N	**54**	**54**	**-**
Patientenspezifische annualisierte Blutungsrate (Monat 7 – 24)			
Ja, n (%)	14 (25,9)	27 (50,0)	≤ 0,0
	14 (25,9)	37 (68,5)	≤ 0,7
	14 (25,9)	39 (72,2)	≤ 0,8
	15 (27,8)	41 (75,9)	≤ 1,3
	16 (29,6)	43 (79,6)	≤ 1,4
	18 (33,3)	43 (79,6)	≤ 1,5
	21 (38,9)	43 (79,6)	≤ 1,7
	22 (40,7)	43 (79,6)	≤ 1,8
	24 (44,4)	43 (79,6)	≤ 1,9
	25 (46,3)	43 (79,6)	≤ 2,0
	25 (46,3)	44 (81,5)	≤ 2,1
	25 (46,3)	45 (83,3)	≤ 2,2
	26 (48,1)	45 (83,3)	≤ 2,6
	26 (48,1)	46 (85,2)	≤ 2,8
	27 (50,0)	46 (85,2)	≤ 2,9
	27 (50,0)	47 (87,0)	≤ 3,0
	28 (51,9)	47 (87,0)	≤ 3,1
	28 (51,9)	48 (88,9)	≤ 3,5
	29 (53,7)	48 (88,9)	≤ 3,7
	31 (57,4)	48 (88,9)	≤ 3,9
	31 (57,4)	49 (90,7)	≤ 4,1
	31 (57,4)	50 (92,6)	≤ 4,4
	33 (61,1)	50 (92,6)	≤ 4,5
	35 (64,8)	50 (92,6)	≤ 5,1
	36 (66,7)	50 (92,6)	≤ 5,2
	37 (68,5)	50 (92,6)	≤ 5,5
	38 (70,4)	50 (92,6)	≤ 5,7
	39 (72,2)	50 (92,6)	≤ 5,8
	40 (74,1)	50 (92,6)	≤ 6,1
	42 (77,8)	50 (92,6)	≤ 6,3
	44 (81,5)	50 (92,6)	≤ 6,7
	45 (83,3)	50 (92,6)	≤ 7,0
	45 (83,3)	51 (94,4)	≤ 7,1

FAS-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	ABR Ansprechkriterien
N	**54**	**54**	**-**
	47 (87,0)	51 (94,4)	≤ 7,9
	47 (87,0)	52 (96,3)	≤ 9,0
	48 (88,9)	52 (96,3)	≤ 9,4
	49 (90,7)	52 (96,3)	≤ 10,4
	50 (92,6)	52 (96,3)	≤ 10,7
	51 (94,4)	52 (96,3)	≤ 11,4
	52 (96,3)	52 (96,3)	≤ 12,7
	53 (98,1)	52 (96,3)	≤ 15,4
	54 (100,0)	52 (96,3)	≤ 18,1
	54 (100,0)	53 (98,1)	≤ 72,5
	54 (100,0)	54 (100,0)	≤ 1674,0
ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;			

Tabelle 4-164 Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich neue und bestätigte Blutungen – Studie HOPE-B

FAS-Population	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich neue und bestätigte Blutungen (Monat 0 – 18)			
n (%)	38 (70,4)	24 (44,4)	0,31 [0,16; 0,59] 0,0002
n'	123	63	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	72,93	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,71	0,86	
Adjustierte ABR [1]	3,83 [3]	1,15	
95 %-KI	2,93; 5,01	0,61; 2,15	

FAS-Population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich neue und bestätigte Blutungen (Monat 7 – 18)			
n (%)	38 (70,4)	15 (27,8)	0,27 [0,14; 0,52] < 0,0001
n‘	123	39	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	49,78	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,71	0,78	
Adjustierte ABR [1]	3,83 [3]	1,04	
95 %-KI	2,93; 5,01	0,52; 2,09	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich neue und bestätigte Blutungen (Monat 0 – 24)			
n (%)	38 (70,4)	29 (53,7)	0,28 [0,16; 0,52] < 0,0001
n‘	123	79	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	97,71	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,71	0,81	
Adjustierte ABR [1]	3,82 [3]	1,05	
95 %-KI	2,92; 5,00	0,59, 1,89	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich neue und bestätigte Blutungen (Monat 7 – 24)			
n (%)	38 (70,4)	23 (42,6)	0,28 [0,16; 0,50] < 0,0001
n‘	123	55	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,71	0,74	
Adjustierte ABR [1]	3,82 [3]	1,07	
95 %-KI	2,92; 5,00	0,57; 2,00	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 oder Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-165 Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit exogenem FIX behandelte neue und bestätigte Blutungen – Studie HOPE-B

FAS-Population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit exogenem FIX behandelte neue und bestätigte Blutungen (Monat 0 – 18)			
n (%)	36 (66,7)	15 (27,8)	0,19 [0,10; 0,40] < 0,0001
n'	107	35	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	72,93	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,23	0,48	
Adjustierte ABR [1]	3,35 [3]	0,63	
95 %-KI	2,57; 4,37	0,31; 1,26	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit exogenem FIX behandelte neue und bestätigte Blutungen (Monat 7 – 18)			
n (%)	36 (66,7)	11 (20,4)	0,19 [0,09; 0,41] < 0,0001
n‘	107	24	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	49,78	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,23	0,48	
Adjustierte ABR [1]	3,35 [3]	0,64	
95 %-KI	2,57; 4,37	0,28; 1,43	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit exogenem FIX behandelte neue und bestätigte Blutungen (Monat 0 – 24)			
n (%)	36 (66,7)	18 (33,3)	0,18 [0,10; 0,35] < 0,0001
n‘	107	45	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	97,71	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,23	0,46	
Adjustierte ABR [1]	3,35 [3]	0,60	
95 %-KI	2,56; 4,37	0,32; 1,12	

FAS-Population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit exogenem FIX behandelte neue und bestätigte Blutungen (Monat 7 – 24)			
n (%)	36 (66,7)	17 (31,5)	0,21 [0,11; 0,42] < 0,0001
n‘	107	34	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	74,56	
Nicht-adjustierte ABR [2]	3,23	0,46	
Adjustierte ABR [1]	3,35 [3]	0,70	
95 %-KI	2,56; 4,37	0,35; 1,42	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 oder Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Tabelle 4-166 Annualisierte Blutungsrate für ausschließlich mit einer systemischen Kortikosteroid Exposition kontaminierte Zeiträume – Studie HOPE-B

FAS-Population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit einer systemischen Kortikosteroid Exposition kontaminierte Zeiträume (Monat 0 – 18)			
n (%)	40 (74,1)	27 (50,0)	0,43 [0,24; 0,78] 0,0027
n'	136	86	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	69,31	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,11	1,24	
Adjustierte ABR [1]	4,19 [3]	1,75	
95 %-KI	3,22; 5,45	0,99; 3,08	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit einer systemischen Kortikosteroid Exposition kontaminierte Zeiträume (Monat 7 – 18)			
n (%)	40 (74,1)	20 (37,0)	0,37 [0,21; 0,65] 0,0003
n‘	136	54	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	48,67	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,11	1,11	
Adjustierte ABR [1]	4,19 [3]	1,53	
95 %-KI	3,22; 5,45	0,82; 2,85	
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit einer systemischen Kortikosteroid Exposition kontaminierte Zeiträume (Monat 0 – 24)			
n (%)	40 (74,1)	31 (57,4)	0,42 [0,23; 0,75] 0,0018
n‘	136	106	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	93,08	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,11	1,14	
Adjustierte ABR [1]	4,19 [3]	1,69	
95 %-KI	3,22; 5,45	0,97; 2,96	

FAS-Population	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **Rate Ratio [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**54**	**54**	**-**
Annualisierte Blutungsrate: ausschließlich mit einer systemischen Kortikosteroid Exposition kontaminierte Zeiträume (Monat 7 – 24)			
n (%)	40 (74,1)	27 (50,0)	0,40 [0,23; 0,72] 0,0011
n‘	136	74	
Pt-J. für die Blutungsepisoden	33,12	72,44	
Nicht-adjustierte ABR [2]	4,11	1,02	
Adjustierte ABR [1]	4,19 [3]	1,69	
95 %-KI	3,22; 5,45	0,92; 3,11	

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der Blutungsepisoden; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte ABR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte ABR wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Blutungsepisoden / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 oder Post-Treatment Phase Monat 7 – 24 verglichen.

Analysen zur FIX-Aktivität bis Monat 18 (Morbidität) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-167: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B

mITT	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1] LS MW [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**-**
Baseline [1]		
n/N	52/52	
MW (SD)	1,19 (0,40)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 6)		
n/N	52/52	LS MW 37,16 [32,73; 41,58] < 0,0001
MW (SD)	37,16 (19,12)	
Median	35,85	
[Min; Max]	[5,7; 96,1]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 12)		
n/N	52/52	LS MW 39,67 [35,24; 44,09] < 0,0001
MW (SD)	39,67 (21,61)	
Median	48,95	
[Min; Max]	[4,9; 112,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 18)		
n/N	52/52	LS MW 35,29 [30,87; 39,72] < 0,0001
MW (SD)	35,29 (21,45)	
Median	32,50	
[Min; Max]	[3,5; 121,9]	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-168: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez (Patienten mit Anti-AAV5 neutralisierenden Antikörpern) – Studie HOPE-B

mITT	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **LS MW** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	
Baseline [1]		
n/N	19/52	
MW (SD)	1,26 (0,45)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 6)		
n/N	19/52	LS MW 33,16 [25,60; 40,73] < 0,0001
MW (SD)	33,16 (19,64)	
Median	32,80	
[Min; Max]	[5,7; 89,4]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 12)		
n/N	19/52	LS MW 33,90 [26,33; 41,47] < 0,0001
MW (SD)	33,90 (17,45)	
Median	37,80	
[Min; Max]	[6,5; 72,6]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 18)		
n/N	19/52	LS MW 29,34 [21,78; 36,91] < 0,0001
MW (SD)	29,34 (14,39)	
Median	31,00	
[Min; Max]	[6,5; 56,9]	

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-169: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität nach Anwendung von EtranaDez (Patienten ohne Anti-AAV5 neutralisierende Antikörper) – Studie HOPE-B

mITT	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **LS MW** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	
Baseline [1]		
n/N	33/52	
MW (SD)	1,15 (0,36)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 6)		
n/N	33/52	LS MW 39,46 [33,77; 45,14] < 0,0001
MW (SD)	39,46 (18,72)	
Median	36,30	
[Min; Max]	[7,4; 96,1]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 12)		
n/N	33/52	LS MW 42,99 [37,30; 48,67] < 0,0001
MW (SD)	42,99 (23,27)	
Median	35,30	
[Min; Max]	[4,9; 112,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (bis Monat 18)		
n/N	33/52	LS MW 38,72 [33,04; 44,41] < 0,0001
MW (SD)	38,72 (24,16)	
Median	34,00	
[Min; Max]	[3,5; 121,9]	

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-170: FIX-Proteinspiegel nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B – Deskriptive Darstellung

mITT	**EtranaDez**
N	**52**
FIX-Proteinspiegel (Monat 6)	
n/N (%)	52/52 (100)
MW (SD)	20,58 (30,66)
Median	4,73
[Min; Max]	[0,6; 105,0]
FIX-Proteinspiegel (Monat 12)	
n/N (%)	52/52 (100)
MW (SD)	19,71 (30,34)
Median	4,63
[Min; Max]	[0,6; 114,0]
FIX-Proteinspiegel (Monat 18)	
n/N (%)	52/52 (100)
MW (SD)	22,50 (35,73)
Median	4,82
[Min; Max]	[0,6; 133,0]

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Sensitivitätsanalysen zur FIX-Aktivität bis Monat 24 (Morbidität) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-171: Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität gemäß Zentrallabor nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B

PP-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **LS MW** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**53**	**-**
Baseline [1]		
n/N	53/53	
MW (SD)	1,19 (0,39)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor; aPTT) (bis Monat 6)		
n/N	51/53	LS MW 36,75 [32,25; 41,25] < 0,0001
MW (SD)	38,95 (18,72)	
Median	37,30	
[Min; Max]	[8,2; 97,1]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität (gemäß Zentrallabor; aPTT) (bis Monat 12)		
n/N	50/53	LS MW 39,38 [34,87; 43,89] < 0,0001
MW (SD)	41,48 (21,71)	
Median	39,90	
[Min; Max]	[5,9; 113,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität (gemäß Zentrallabor; aPTT) (bis Monat 18)		
n/N	50/53	LS MW 34,87 [30,36; 39,38] < 0,0001
MW (SD)	36,90 (21,40)	
Median	33,55	
[Min; Max]	[4,5; 122,9]	

PP-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **LS MW** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**53**	**-**
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität (gemäß Zentrallabor; aPTT) (bis Monat 24)		
n/N	50/53	LS MW 34,63 [30,12; 39,15] < 0,0001
MW (SD)	36,66 (18,96)	
Median	33,85	
[Min; Max]	[4,7; 99,2]	
aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; PP: Per Protocol; SD: Standard Deviation (Standardabweichung) [1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.		

Tabelle 4-172: Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor mit Imputation [LOCF] fehlender Werte) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B

FAS-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**54**	**-**
Baseline [1]		
n/N	54/54	
MW (SD)	1,19 (0,39)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor mit LOCF) (bis Monat 6)		
n/N	54/54	LS MW 35,80 [30,76; 40,84] < 0,0001
MW (SD)	36,99 (19,94)	
LS MW (SE)	36,99 (2,560)	
Median	36,30	Hedges ‘g 2,67 [1,81; 3,53]
[Min; Max]	[1,5; 97,1]	

FAS-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**-**
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität (gemäß Zentrallabor mit LOCF) (bis Monat 12)		
n/N	54/54	LS MW 38,22 [33,18; 43,26] < 0,0001
MW (SD)	39,41 (22,40)	
LS MW (SE)	39,41 (2,560)	
Median	35,95	Hedges ‘g 2,56 [1,72; 3,40]
[Min; Max]	[1,5; 113,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität (gemäß Zentrallabor mit LOCF) (bis Monat 18)		
n/N	54/54	LS MW 34,01 [28,97; 39,05] < 0,0001
MW (SD)	35,19 (21,99)	
LS MW (SE)	35,19 (2,560)	
Median	32,05	Hedges ‘g 2,33 [1,54; 3,11]
[Min; Max]	[1,5; 122,9]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität (gemäß Zentrallabor mit LOCF) (bis Monat 24)		
n/N	54/54	LS MW 33,78 [28,74; 38,82] < 0,0001
MW (SD)	34,97 (19,79)	
LS MW (SE)	34,97 (2,560)	
Median	33,35	Hedges ‘g 2,54 [1,71, 3,37]
[Min; Max]	[1,5; 99,2]	

FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-173: Veränderung der unkontaminierten FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor [aPTT „Einstufen-Assay“ basiert]) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B

FAS-Population	**EtranaDez**	**Ansprechkriterien für Veränderung gegenüber Baseline der FIX Aktivität**
N	**54**	**-**
Veränderung der unkontaminierten FIX Aktivität (gemäß Zentrallabor mit aPTT) (Monat 18)		
Ja, n (%)	54 (100,0)	≥ 0,5
	53 (98,1)	≥ 0,7
	52 (96,3)	≥ 3,5
	51 (94,4)	≥ 6,7
	50 (92,6)	≥ 9,3
	49 (90,7)	≥ 10,4
	48 (88,9)	≥ 11,0
	46 (85,2)	≥ 11,1
	45 (83,3)	≥ 12,8
	44 (81,5)	≥ 18,6
	43 (79,6)	≥ 19,4
	42 (77,8)	≥ 19,6
	41 (75,9)	≥ 22,1
	40 (74,1)	≥ 22,3
	39 (72,2)	≥ 23,1
	38 (70,4)	≥ 24,0
	37 (68,5)	≥ 24,6
	36 (66,7)	≥ 25,2
	35 (64,8)	≥ 25,4
	34 (63,0)	≥ 25,6
	33 (61,1)	≥ 27,6
	32 (59,3)	≥ 27,7
	31 (57,4)	≥ 29,2
	30 (55,6)	≥ 29,7
	29 (53,7)	≥ 30,1
	28 (51,9)	≥ 30,4
	27 (50,0)	≥ 31,0
	26 (48,1)	≥ 34,0
	25 (46,3)	≥ 34,1
	24 (44,4)	≥ 34,6
	23 (42,6)	≥ 36,3

FAS-Population	EtranaDez	Ansprechkriterien für Veränderung gegenüber Baseline der FIX Aktivität
N	**54**	**-**
	22 (40,7)	≥ 36,7
	21 (38,9)	≥ 37,8
	19 (35,2)	≥ 38,8
	18 (33,3)	≥ 40,1
	17 (31,5)	≥ 41,5
	16 (29,6)	≥ 42,1
	15 (27,8)	≥ 42,7
	14 (25,9)	≥ 43,0
	13 (24,1)	≥ 44,4
	12 (22,2)	≥ 45,5
	11 (20,4)	≥ 47,4
	10 (18,5)	≥ 47,5
	9 (16,7)	≥ 48,3
	8 (14,8)	≥ 50,8
	7 (13,0)	≥ 56,8
	6 (11,1)	≥ 56,9
	5 (9,3)	≥ 58,8
	4 (7,4)	≥ 60,8
	3 (5,6)	≥ 63,8
	2 (3,7)	≥ 101,7
	1 (1,9)	≥ 121,9
Veränderung der unkontaminierten FIX Aktivität (gemäß Zentrallabor mit aPTT) (Monat 24)		
Ja, n (%)	54 (100,0)	≥ 0,5
	53 (98,1)	≥ 0,7
	52 (96,3)	≥ 3,7
	51 (94,4)	≥ 6,7
	50 (92,6)	≥ 8,1
	49 (90,7)	≥ 9,1
	48 (88,9)	≥ 9,3
	47 (87,0)	≥ 9,9
	46 (85,2)	≥ 11,6
	45 (83,3)	≥ 13,8
	44 (81,5)	≥ 21,4
	43 (79,6)	≥ 22,1

FAS-Population	EtranaDez	Ansprechkriterien für Veränderung gegenüber Baseline der FIX Aktivität
N	**54**	**-**
	42 (77,8)	≥ 23,0
	41 (75,9)	≥ 23,4
	40 (74,1)	≥ 23,6
	39 (72,2)	≥ 24,8
	38 (70,4)	≥ 25,1
	37 (68,5)	≥ 25,9
	36 (66,7)	≥ 26,2
	35 (64,8)	≥ 26,3
	33 (61,1)	≥ 27,8
	32 (59,3)	≥ 28,3
	31 (57,4)	≥ 30,2
	30 (55,6)	≥ 30,5
	29 (53,7)	≥ 30,6
	28 (51,9)	≥ 32,2
	27 (50,0)	≥ 32,5
	26 (48,1)	≥ 33,2
	25 (46,3)	≥ 33,6
	24 (44,4)	≥ 34,4
	23 (42,6)	≥ 34,7
	22 (40,7)	≥ 34,8
	20 (37,0)	≥ 38,1
	19 (35,2)	≥ 39,6
	18 (33,3)	≥ 41,3
	17 (31,5)	≥ 42,7
	16 (29,6)	≥ 43,2
	15 (27,8)	≥ 43,5
	13 (24,1)	≥ 44,0
	12 (22,2)	≥ 46,2
	11 (20,4)	≥ 46,4
	10 (18,5)	≥ 47,2
	9 (16,7)	≥ 48,7
	8 (14,8)	≥ 49,0
	7 (13,0)	≥ 50,7
	6 (11,1)	≥ 59,2

FAS-Population	EtranaDez	Ansprechkriterien für Veränderung gegenüber Baseline der FIX Aktivität
N	**54**	**-**
	5 (9,3)	≥ 59,4
	4 (7,4)	≥ 63,6
	3 (5,6)	≥ 73,5
	2 (3,7)	≥ 87,3
	1 (1,9)	≥ 98,2
aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;		

Tabelle 4-174: Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor unter Ausschluss von Patienten ohne unkontaminierte Werte) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B

FAS-Population	EtranaDez	Post-Treatment vs. Baseline [1] [95 %-KI] p-Wert
N	**54**	**-**
Baseline [1]		
n/N	54/54	
MW (SD)	1,19 (0,39)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität: unter Ausschluss von Patienten ohne unkontaminierte Werte (bis Monat 6)		
n/N	51/54	LS MW 36,18 [31,20; 41,17] < 0,0001
MW (SD)	38,95 (18,72)	
LS MW (SE)	37,37 (2,531)	
Median	37,30	Hedges ‘g 2,99 [2,02; 3,95]
[Min; Max]	[8,2; 97,1]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität: unter Ausschluss von Patienten ohne unkontaminierte Werte (bis Monat 12)		
n/N	50/54	LS MW 38,71 [33,72; 43,69] < 0,0001
MW (SD)	41,48 (21,71)	
LS MW (SE)	39,89 (2,533)	
Median	39,90	Hedges ‘g 2,78 [1,85; 3,71]
[Min; Max]	[5,9; 113,0]	

FAS-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**-**
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität: unter Ausschluss von Patienten ohne unkontaminierte Werte (bis Monat 18)		
n/N	50/54	LS MW 34,22 [29,23; 39,21] < 0,0001
MW (SD)	36,90 (21,40)	
LS MW (SE)	35,41 (2,534)	
Median	33,55	Hedges ‘g 2,50 [1,65; 3,36]
[Min; Max]	[4,5; 122,9]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität: unter Ausschluss von Patienten ohne unkontaminierte Werte (bis Monat 24)		
n/N	50/54	LS MW 34,03 [29,04; 39,02] < 0,0001
MW (SD)	36,66 (18,96)	
LS MW (SE)	35,22 (2,535)	
Median	33,85	Hedges ‘g 2,77 [1,85, 3,68]
[Min; Max]	[4,7; 99,2]	

FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-175: Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor unter Ausschluss von durch systemische Kortikosteroid-Exposition kontaminierten Werten) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B

FAS-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**-**
Baseline [1]		
n/N	54/54	
MW (SD)	1,19 (0,39)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	

FAS-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**-**
Veränderung gegenüber Baseline für FIX-Aktivität: unter Ausschluss von durch systemische Kortikosteroid-Exposition kontaminierten Werten (bis Monat 6)		
n/N	51/54	LS MW 36,20 [31,16; 41,24] < 0,0001
MW (SD)	38,95 (18,72)	
LS MW (SE)	37,39 (2,561)	
Median	37,30	Hedges ‘g 2,99 [2,02; 3,95]
[Min; Max]	[8,2; 97,1]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX Aktivität: unter Ausschluss von durch systemische Kortikosteroid-Exposition kontaminierten Werten (bis Monat 12)		
n/N	49/54	LS MW 38,78 [33,73; 43,84] < 0,0001
MW (SD)	41,99 (21,63)	
LS MW (SE)	39,97 (2,566)	
Median	41,00	Hedges ‘g 2,84 [1,88, 3,81]
[Min; Max]	[5,9, 113,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX Aktivität: unter Ausschluss von durch systemische Kortikosteroid-Exposition kontaminierten Werten (bis Monat 18)		
n/N	50/54	LS MW 34,24 [29,19; 39,29] < 0,0001
MW (SD)	36,90 (21,40)	
LS MW (SE)	35,42 (2,565)	
Median	33,55	Hedges ‘g 2,50 [1,65; 3,36]
[Min; Max]	[4,5; 122,9]	
Veränderung gegenüber Baseline für FIX Aktivität: unter Ausschluss von durch systemische Kortikosteroid-Exposition kontaminierten Werten (bis Monat 24)		
n/N	49/54	LS MW 35,19 [30,13; 40,25] < 0,0001
MW (SD)	36,49 (19,11)	
LS MW (SE)	36,38 (2,569)	
Median	33,50	Hedges ‘g 2,73 [1,81, 3,64]
[Min; Max]	[4,7; 99,2]	

FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-176: Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität (gemäß Zentrallabor unter Anwendung der alternativen FIX-Kontaminationsregel [10 Tage Datum/Zeit-basierte Regel]) nach Anwendung von EtranaDez – Studie HOPE-B

FAS-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**-**
Baseline [1]		
n/N	54/54	
MW (SD)	1,19 (0,39)	
Median	1,00	
[Min; Max]	[1,0; 2,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX-Aktivität: unter Anwendung der alternativen FIX-Kontaminationsregel (bis Monat 6)		
n/N	53/54	LS MW 36,36 [31,51; 41,21] < 0,0001
MW (SD)	37,87 (19,16)	
LS MW (SE)	37,55 (2,461)	
Median	37,30	Hedges ‘g 2,88 [1,95; 3,81]
[Min; Max]	[8,2; 97,1]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität: unter Anwendung der alternativen FIX-Kontaminationsregel (bis Monat 12)		
n/N	51/54	LS MW 38,91 [34,06; 43,77] < 0,0001
MW (SD)	41,20 (21,59)	
LS MW (SE)	40,10 (2,464)	
Median	38,80	Hedges ‘g 2,80 [1,87; 3,74]
[Min; Max]	[5,9, 113,0]	
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität: unter Anwendung der alternativen FIX-Kontaminationsregel (bis Monat 18)		
n/N	52/54	LS MW 34,47 [29,61; 39,32] < 0,0001
MW (SD)	35,88 (21,60)	
LS MW (SE)	35,65 (2,463)	
Median	32,05	Hedges ‘g 2,44 [1,60, 3,27]
[Min; Max]	[4,5; 122,9]	

FAS-Population	**EtranaDez**	**Post-Treatment vs. Baseline [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**54**	**-**
Veränderung gegenüber Baseline für unkontaminierte FIX Aktivität: unter Anwendung der alternativen FIX-Kontaminationsregel (bis Monat 24)		
n/N	50/54	LS MW 34,17 [29,30; 39,03] < 0,0001
MW (SD)	35,99 (19,40)	
LS MW (SE)	35,35 (2,469)	
Median	33,35	Hedges ‘g 2,71 [1,79; 3,63]
[Min; Max]	[4,7; 99,2]	

FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Analysen zur FIX-Ersatztherapie bis Monat 18 (Morbidität) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-177: Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe – Studie HOPE-B – Dichotome Analyse

mITT	FIX-Routine-prophylaxe	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Patienten ohne Bedarf an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe zu Monat 18				
Ja, n (%) Nein, n (%)	0 (0) 52 (100)	52 (100) 0 (0)	53 [7,465; 376,264] < 0,001	105 [6,481; 1701,026] 0,001
FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-178: Verwendung von FIX-Ersatztherapie (On-Demand oder Routineprophylaxe) – Studie HOPE B – Dichotome Analyse

mITT	FIX-Routine-prophylaxe [1]	EtranaDez	EtranaDez vs. FIX-Routineprophylaxe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N	**52**	**52**	**RR**	**OR**
Verwendung von FIX-Ersatztherapie (zu Monat 18, Beobachtungszeitraum ab Monat 0)				
Ja, n (%) Nein, n (%)	52 (100) 0 (0)	38 (73) 14 (27)	0,74 [0,623; 0,870] < 0,001	0,03 [0,002; 0,578] 0,019
Verwendung von FIX-Ersatztherapie (zu Monat 18, Beobachtungszeitraum ab Monat 7)				
Ja, n (%) Nein, n (%)	52 (100) 0 (0)	13 (25) 39 (75)	0,26 [0,168; 0,416] < 0,001	0,01 [0,001; 0,206] 0,002
FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko [1] Die Anzahl der Patienten bezieht sich in dieser Studienphase auf die Verwendung der protokollkonformen kontinuierlichen FIX-Ersatztherapie; zusätzlich verabreichte FIX-Ersatztherapien werden für diese Phase nicht benannt.				

Tabelle 4-179: Annualisierter FIX-Verbrauch (IU/Jahr; ohne invasive Verfahren) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe [1]**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MW [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	-
Veränderung gegenüber Baseline des annualisierten FIX-Verbrauchs (IU/Jahr) (Monat 0 – 18)			
n/N (%)	52/52 (100)	52/52 (100)	LS MW -255018,3 [-295078,7; -214958,0] < 0,0001
MW (SD)	262077,3 (149818,0)	7059,0 (14050,5)	
Median	223030,2	2670,9	
[Min; Max]	[83541; 755892]	[0; 89102]	
Veränderung gegenüber Baseline des annualisierten FIX-Verbrauchs (IU/Jahr) (Monat 7 – 18)			
n/N (%)	52/52 (100)	52/52 (100)	LS MW -258928,6 [-300388,8; -217468,4] < 0,0001
MW (SD)	262077,3 (149818,0)	3148,7 (7291,1)	
Median	223030,2	0,0	
[Min; Max]	[83541; 755892]	[0; 30103]	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; IU: International Unit (internationale Einheit); KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

[1] Baseline entspricht den Werten der Lead-In Phase.

Tabelle 4-180: Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Infusionen/Jahr; ohne invasive Verfahren) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe Rate Ratio [1] [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Monat 0 – 18)			
n (%)	52 (100)	38 (73,1)	0,02 [0,02; 0,03] < 0,0001
n'	2314	132	
Pt-J. für die FIX-Ersatztherapie Infusionen	32,05	77,09	
Nicht-adjustierte AIR [2]	72,20	1,71	
Adjustierte AIR	72,77 [3]	1,71	
95 %-KI	63,59; 83,29	1,12; 2,62	

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **Rate Ratio [1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie (Monat 7 – 18)			
n (%)	52 (100)	13 (25,0)	0,01 [0,01; 0,02] < 0,0001
n'	2314	41	
Pt-J. für die FIX-Ersatztherapie Infusionen	32,05	51,03	
Nicht-adjustierte AIR [2]	72,20	0,80	
Adjustierte AIR	72,77 [3]	0,81	
95 %-KI	63,59; 83,29	0,42; 1,55	

AIR: Annualisierte Infusionsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n': Anzahl der FIX-Ersatztherapie Infusionen; Pt-J.: Patienten-Jahre

[1] Die adjustierte AIR und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen und verallgemeinerten Schätzer-Gleichungen analysiert. Dabei wurde das gepaarte Studiendesign durch einen Offset-Parameter berücksichtigt, um die unterschiedlichen Erhebungszeiträume auszugleichen. Das Modell enthielt die Behandlung (d. h. den entsprechenden Zeitraum) als kategoriale Variable.

[2] Die nicht-adjustierte annualisierte Infusionsrate wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Infusionen / Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

[3] Entsprechend mit der Post-Treatment Phase Monat 7 – 18 verglichen.

Analysen zur EQ-5D VAS (Morbidität) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-181: Veränderung der EQ-5D VAS – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MWD [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	78,6 (14,4)	80,6 (17,5)	
Veränderung der EQ-5D VAS (bis Monat 6)			
n/N	41/52	47/52	LS MWD (SE) -0,6 (3,35) [-7,3; 6,1] 0,5671
MW (SD)	80,4 (17,7)	78,9 (21,6)	
LS MW (SE)	81,0 (2,79)	80,5 (3,38)	
95 %-KI	75,4, 86,6	73,8; 87,3	
Veränderung der EQ-5D VAS (bis Monat 12)			
n/N	41/52	48/52 (YY)	LS MWD (SE) 3,5 (1,68) [0,2; 6,9] 0,0200
MW (SD)	80,4 (17,7)	84,7 (13,8)	
LS MW (SE)	81,0 (2,79)	84,6 (1,93)	
95 %-KI	75,4, 86,6	80,8; 88,5	
Veränderung der EQ-5D VAS (bis Monat 24)			
n/N	41/52	49/52	LS MWD (SE) 2,6 (1,63) [-0,7; 5,9] 0,0573
MW (SD)	80,4 (17,7)	83,4 (12,2)	
LS MW (SE)	81,0 (2,79)	83,7 (1,69)	
95 %-KI	75,4, 86,6	80,3; 87,1	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Analysen zum Hem-A-QoL (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-182: Veränderung der Hem-A-QoL (Gesamtrate) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MWD [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	51/52	52/52	-
MW (SD)	27,74 (15,96)	25,77 (17,09)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Gesamtrate (bis Monat 6)			
n/N	40/52	44/52	LS MWD (SE) -5,3 (0,91) [-7,1; -3,5] < 0,0001
MW (SD)	24,98 (16,82)	17,82 (14,64)	
LS MW (SE)	25,6 (2,51)	20,3 (2,26)	
95 %-KI	20,5; 30,6	15,8; 24,9	
Veränderung der Hem-A-QoL: Gesamtrate (bis Monat 12)			
n/N	40/52	46/52	LS MWD (SE) -6,6 (1,01) [-8,6; -4,6] < 0,0001
MW (SD)	24,98 (16,82)	19,3 (14,9)	
LS MW (SE)	25,6 (2,51)	19,1 (2,09)	
95 %-KI	20,5; 30,6	14,9; 23,2	
Veränderung der Hem-A-QoL: Gesamtrate (bis Monat 24)			
n/N	40/52	44/52	LS MWD (SE) -5,9 (1,66) [-9,3; -2,6] 0,0004
MW (SD)	24,98 (16,82)	19,5 (15,2)	
LS MW (SE)	25,6 (2,51)	19,7 (2,13)	
95 %-KI	20,5; 30,6	15,4; 24,0	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-183: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: körperliche Gesundheit) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MWD [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	36,92 (28,89)	31,92 (30,74)	
Veränderung der Hem-A-QoL: körperliche Gesundheit (bis Monat 6)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) -4,20 (2,174) [-8,56; 0,16] 0,0294
MW (SD)	30,83 (32,02)	25,21 (27,31)	
LS MW (SE)	29,32 (4,390)	25,81 (3,828)	
95 %-KI	20,51; 38,13	18,13; 33,50	
Veränderung der Hem-A-QoL: körperliche Gesundheit (bis Monat 12)			
n/N	42/52	48/52	LS MWD (SE) -4,28 (2,562) [-9,42; 0,86] 0,0504
MW (SD)	30,83 (32,02)	26,99 (26,96)	
LS MW (SE)	29,32 (4,390)	25,73 (3,720)	
95 %-KI	20,51; 38,13	18,27; 33,20	
Veränderung der Hem-A-QoL: körperliche Gesundheit (bis Monat 24)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) -3,32 (2,963) [-9,27; 2,63] 0,1338
MW (SD)	30,83 (32,02)	27,87 (26,08)	
LS MW (SE)	29,32 (4,390)	26,69 (3,611)	
95 %-KI	20,51; 38,13	19,44; 33,94	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-184: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Gefühle) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MWD [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	23,20 (24,01)	20,07 (24,04)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Gefühle (bis Monat 6)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) -9,69 (2,307) [-14,32; -5,06] < 0,0001
MW (SD)	19,64 (25,02)	9,04 (16,73)	
LS MW (SE)	17,54 (3,435)	9,66 (2,411)	
95 %-KI	10,65; 24,44	4,82; 14,50	
Veränderung der Hem-A-QoL: Gefühle (bis Monat 12)			
n/N	42/52	48/52	LS MWD (SE) -8,93 (2,052) [-13,05; -4,81] < 0,0001
MW (SD)	19,64 (25,02)	11,07 (17,50)	
LS MW (SE)	17,54 (3,435)	10,42 (2,408)	
95 %-KI	10,65; 24,44	5,59; 15,26	
Veränderung der Hem-A-QoL: Gefühle (bis Monat 24)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) -8,54 (2,181) [-12,92; -4,17] 0,0001
MW (SD)	19,64 (25,02)	11,30 (19,53)	
LS MW (SE)	17,54 (3,435)	10,81 (2,658)	
95 %-KI	10,65; 24,44	5,48; 16,15	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;
KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population;
n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-185: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Einstellung) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MWD [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	36,44 (23,19)	31,83 (21,67)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Einstellung (bis Monat 6)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) -1,79 (2,465) [-6,74; 3,15] 0,2349
MW (SD)	31,79 (22,65)	30,96 (20,95)	
LS MW (SE)	31,95 (3,192)	30,56 (2,906)	
95 %-KI	25,54; 38,35	24,72; 36,39	
Veränderung der Hem-A-QoL: Einstellung (bis Monat 12)			
n/N	42/52	48/52	LS MWD (SE) -3,73 (2,336) [-8,42; 0,96] 0,0583
MW (SD)	31,79 (22,65)	28,93 (22,98)	
LS MW (SE)	31,95 (3,192)	28,62 (3,183)	
95 %-KI	25,54; 38,35	22,23; 35,01	
Veränderung der Hem-A-QoL: Einstellung (bis Monat 24)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) -2,74 (2,606) [-7,98; 2,49] 0,1487
MW (SD)	31,79 (22,65)	30,53 (20,22)	
LS MW (SE)	31,95 (3,192)	29,61 (2,863)	
95 %-KI	25,54; 38,35	23,86; 35,36	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;
KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population;
n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-186: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Sport und Freizeit) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **LS MWD** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	42,79 (28,89)	42,29 (29,78)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Sport und Freizeit (bis Monat 6)			
n/N	41/52	44/52	LS MWD (SE) -2,87 (2,452) [-7,79; 2,05] 0,1235
MW (SD)	42,36 (30,68)	35,50 (33,36)	
LS MW (SE)	42,37 (4,354)	37,25 (4,622)	
95 %-KI	33,63; 51,11	27,98; 46,53	
Veränderung der Hem-A-QoL: Sport und Freizeit (bis Monat 12)			
n/N	41/52	45/52	LS MWD (SE) -2,07 (3,390) [-8,87; 4,74] 0,2722
MW (SD)	42,36 (30,68)	40,10 (33,25)	
LS MW (SE)	42,37 (4,354)	38,06 (4,639)	
95 %-KI	33,63; 51,11	28,74; 47,37	
Veränderung der Hem-A-QoL: Sport und Freizeit (bis Monat 24)			
n/N	41/52	47/52	LS MWD (SE) -6,34 (3,932) [-14,23, 1,55] 0,0565
MW (SD)	42,36 (30,68)	34,62 (33,27)	
LS MW (SE)	42,37 (4,354)	33,78 (4,675)	
95 %-KI	33,63; 51,11	24,40; 43,17	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-187: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Arbeit/Schule) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MWD [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	45/52	49/52	-
MW (SD)	18,10 (21,46)	18,37 (23,15)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Arbeit/Schule (bis Monat 6)			
n/N	37/52	39/52	LS MWD (SE) -5,35 (1,869) [-9,11; -1,60] 0,0030
MW (SD)	15,71 (21,83)	9,51 (16,60)	
LS MW (SE)	15,39 (3,282)	11,84 (2,482)	
95 %-KI	8,80; 21,98	6,86; 16,83	
Veränderung der Hem-A-QoL: Arbeit/Schule (bis Monat 12)			
n/N	37/52	42/52	LS MWD (SE) -6,09 (2,729) [-11,57; -0,61] 0,0151
MW (SD)	15,71 (21,83)	10,37 (16,81)	
LS MW (SE)	15,39 (3,282)	11,11 (2,592)	
95 %-KI	8,80; 21,98	5,90; 16,31	
Veränderung der Hem-A-QoL: Arbeit/Schule (bis Monat 24)			
n/N	37/52	39/52	LS MWD (SE) -4,40 (2,887) [-10,20; 1,40] 0,0670
MW (SD)	15,71 (21,83)	10,74 (16,72)	
LS MW (SE)	15,39 (3,282)	12,80 (2,744)	
95 %-KI	8,80; 21,98	7,29; 18,31	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-188: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Zurechtkommen mit Hämophilie) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **LS MWD** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	19,87 (17,71)	19,87 (23,98)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Zurechtkommen mit Hämophilie (bis Monat 6)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) 2,19 (4,070) [-5,98; 10,37] 0,7040
MW (SD)	17,46 (22,75)	20,57 (28,81)	
LS MW (SE)	18,78 (3,576)	20,09 (4,102)	
95 %-KI	11,60; 25,96	11,85; 28,32	
Veränderung der Hem-A-QoL: Zurechtkommen mit Hämophilie (bis Monat 12)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) 6,51 (4,340) [-2,21; 15,22] 0,9300
MW (SD)	17,46 (22,75)	24,65 (31,61)	
LS MW (SE)	18,78 (3,576)	24,40 (4,429)	
95 %-KI	11,60; 25,96	15,51; 33,29	
Veränderung der Hem-A-QoL: Zurechtkommen mit Hämophilie (bis Monat 24)			
n/N	42/52	47/52	LS MWD (SE) 8,03 (4,212) [-0,43; 16,48] 0,9689
MW (SD)	17,46 (22,75)	26,42 (29,35)	
LS MW (SE)	18,78 (3,576)	25,92 (4,223)	
95 %-KI	11,60; 25,96	17,44; 34,40	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;
KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population;
n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-189: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Behandlung) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MWD [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	28,18 (14,88)	23,26 (13,24)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Behandlung (bis Monat 6)			
n/N	42/52	46/52	LS MWD (SE) -15,08 (2,158) [-19,42; -10,75] < 0,0001
MW (SD)	23,74 (13,21)	9,41 (14,75)	
LS MW (SE)	23,40 (1,937)	9,50 (2,164)	
95 %-KI	19,51; 27,28	5,15; 13,84	
Veränderung der Hem-A-QoL: Behandlung (bis Monat 12)			
n/N	42/52	48/52	LS MWD (SE) -16,16 (2,076) [-20,33; -12,00] < 0,0001
MW (SD)	23,74 (13,21)	8,59 (12,37)	
LS MW (SE)	23,40 (1,937)	8,41 (1,752)	
95 %-KI	19,51; 27,28	4,90; 11,93	
Veränderung der Hem-A-QoL: Behandlung (bis Monat 24)			
n/N	42/52	46/52	LS MWD (SE) -11,98 (2,539) [-17,08; -6,89] < 0,0001
MW (SD)	23,74 (13,21)	12,76 (16,71)	
LS MW (SE)	23,40 (1,937)	12,60 (2,398)	
95 %-KI	19,51; 27,28	7,78; 17,41	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-190: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Zukunft) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **LS MWD** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	32,21 (24,92)	31,15 (24,23)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Zukunft (bis Monat 6)			
n/N	41/52	46/52	LS MWD (SE) -4,90 (2,025) [-8,97; -0,84] 0,0095
MW (SD)	31,10 (23,81)	24,13 (21,01)	
LS MW (SE)	30,09 (3,310)	26,37 (3,061)	
95 %-KI	23,44; 36,73	20,23; 32,52	
Veränderung der Hem-A-QoL: Zukunft (bis Monat 12)			
n/N	41/52	48/52	LS MWD (SE) -6,65 (2,175) [-11,01; -2,28] 0,0018
MW (SD)	31,10 (23,81)	25,18 (19,70)	
LS MW (SE)	30,09 (3,310)	24,63 (2,743)	
95 %-KI	23,44; 36,73	19,12; 30,14	
Veränderung der Hem-A-QoL: Zukunft (bis Monat 24)			
n/N	41/52	47/52	LS MWD (SE) -7,53 (2,170) [-11,89; -3,17] 0,0005
MW (SD)	31,10 (23,81)	23,86 (19,55)	
LS MW (SE)	30,09 (3,310)	23,75 (2,696)	
95 %-KI	23,44; 36,73	18,33; 29,16	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;
KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population;
n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-191: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Familienplanung) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe LS MWD [95 %-KI] p-Wert**
N	**52**	**52**	**-**
Baseline			
n/N	41/52	45/52	-
MW (SD)	13,01 (19,98)	11,16 (18,74)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Familienplanung (bis Monat 6)			
n/N	31/52	37/52	LS MWD (SE) -5,00 (3,075) [-11,20; 1,19] 0,0554
MW (SD)	12,97 (19,81)	6,25 (18,46)	
LS MW (SE)	11,14 (3,061)	6,61 (2,746)	
95 %-KI	4,97; 17,30	1,08; 12,14	
Veränderung der Hem-A-QoL: Familienplanung (bis Monat 12)			
n/N	31/52	33/52	LS MWD (SE) 2,36 (4,101) [-5,90; 10,62] 0,7164
MW (SD)	12,97 (19,81)	9,28 (21,49)	
LS MW (SE)	11,14 (3,061)	13,98 (4,773)	
95 %-KI	4,97; 17,30	4,36; 23,59	
Veränderung der Hem-A-QoL: Familienplanung (bis Monat 24)			
n/N	31/52	36/52	LS MWD (SE) -4,24 (2,415) [-9,10; 0,63] 0,0431
MW (SD)	12,97 (19,81)	7,29 (15,05)	
LS MW (SE)	11,14 (3,061)	7,38 (2,315)	
95 %-KI	4,97; 17,30	2,71; 12,04	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-192: Veränderung der Hem-A-QoL (Funktionsskala: Beziehungen oder Partnerschaft) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **LS MWD** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	-
Baseline			
n/N	52/52	52/52	-
MW (SD)	11,54 (21,78)	10,50 (19,17)	
Veränderung der Hem-A-QoL: Beziehungen oder Partnerschaft (bis Monat 6)			
n/N	41/52	45/52	LS MWD (SE) -1,15 (1,457) [-4,07; 1,78] 0,2170
MW (SD)	10,37 (18,61)	7,04 (15,28)	
LS MW (SE)	10,79 (2,721)	8,76 (2,416)	
95 %-KI	5,33; 16,26	3,91; 13,61	
Veränderung der Hem-A-QoL: Beziehungen oder Partnerschaft (bis Monat 12)			
n/N	41/52	46/52	LS MWD (SE) -2,65 (1,403) [-5,46; 0,17] 0,0326
MW (SD)	10,37 (18,61)	5,98 (15,78)	
LS MW (SE)	10,79 (2,721)	7,26 (2,354)	
95 %-KI	5,33; 16,26	2,54; 11,99	
Veränderung der Hem-A-QoL: Beziehungen oder Partnerschaft (bis Monat 24)			
n/N	41/52	46/52	LS MWD (SE) 0,23 (1,628) [-3,04; 3,50] 0,5564
MW (SD)	10,37 (18,61)	10,05 (19,54)	
LS MW (SE)	10,79 (2,721)	10,14 (2,763)	
95 %-KI	5,33; 16,26	4,59; 15,69	

FIX: Gerinnungsfaktor IX; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala

Analysen zum BPI(-sf) (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Studie HOPE-B

Tabelle 4-193: Veränderung der BPI(-sf) (Schmerzintensität) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **LS MWD** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	-
Baseline			
n/N	49/52	50/52	-
MW (SD)	2,31 (1,96)	2,26 (2,19)	
Veränderung der BPI(-sf): Schmerzintensität (bis Monat 6)			
n/N	39/52	45/52	LS MWD (SE) -0,3 (0,16) [-0,7; 0,0] 0,9737
MW (SD)	2,2 (2,2)	1,8 (1,8)	
LS MW (SE)	2,2 (0,31)	1,8 (0,25)	
95 %-KI	1,5; 2,8	1,3; 2,3	
Veränderung der BPI(-sf): Schmerzintensität (bis Monat 12)			
n/N	39/52	45/52	LS MWD (SE) -0,2 (0,16) [-0,5, 0,1] 0,8762
MW (SD)	2,2 (2,2)	2,0 (2,1)	
LS MW (SE)	2,2 (0,31)	1,9 (0,29)	
95 %-KI	1,5; 2,8	1,4; 2,5	
Veränderung der BPI(-sf): Schmerzintensität (bis Monat 24)			
n/N	39/52	46	LS MWD (SE) -0,2 (0,20) [-0,6; 0,2] 0,8709
MW (SD)	2,2 (2,2)	2,0 (1,9)	
LS MW (SE)	2,2 (0,31)	1,9 (0,27)	
95 %-KI	1,5; 2,8	1,3, 2,4	

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error)

[1] Baseline entspricht der mittleren Einschätzung der Intensität von 4 Schmerzen (höchste, leichteste, durchschnittliche und aktuelle)

Tabelle 4-194: Veränderung der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Gesamtscore) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**	**EtranaDez vs. FIX-Routine-prophylaxe** **LS MWD** **[95 %-KI]** **p-Wert**
N	**52**	**52**	-
Baseline			
n/N	48/52	50/52	-
MW (SD)	2,17 (2,39)	2,13 (2,77)	
Veränderung der BPI(-sf): Schmerzbeeinträchtigung; Gesamtscore (bis Monat 6)			
n/N	37/52	45/52	LS MWD (SE) -0,4 (0,18) [-0,8; -0,1] 0,9879
MW (SD)	2,2 (2,8)	1,4 (2,0)	
LS MW (SE)	1,9 (0,40)	1,5 (0,28)	
95 %-KI	1,1; 2,7	0,9; 2,0	
Veränderung der BPI(-sf): Schmerzbeeinträchtigung; Gesamtscore (bis Monat 12)			
n/N	37/52	44/52	LS MWD (SE) -0,2 (0,22) [-0,6; 0,3] 0,7681
MW (SD)	2,2 (2,8)	1,9 (2,5)	
LS MW (SE)	1,9 (0,40)	1,7 (0,34)	
95 %-KI	1,1; 2,7	1,0; 2,4	
Veränderung der BPI(-sf): Schmerzbeeinträchtigung; Gesamtscore (bis Monat 24)			
n/N	37/52	45/52	LS MWD (SE) -0,3 (0,23) [-0,8; 0,1] 0,9232
MW (SD)	2,2 (2,8)	1,7 (2,2)	
LS MW (SE)	1,9 (0,40)	1,6 (0,31)	
95 %-KI	1,1; 2,7	0,9; 2,2	

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Mittelwert der kleinsten Quadrate; LS MWD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler (Standard Error)

[1] Baseline entspricht der mittleren Einschätzung der Schmerzbeeinträchtigung von 7 Funktionsskalen (allgemeine Tätigkeiten, Stimmung, Fähigkeit zu Laufen, normale Arbeit, Beziehungen mit anderen Personen, Schlaf, Lebensfreude)

Tabelle 4-195: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: allgemeine Tätigkeiten) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Baseline		
n/N	47/52	50/52
MW (SD)	2,1 (2,7)	2,3 (3,0)
Median	1,0	1,0
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 10]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): allgemeine Tätigkeiten (bis Monat 6)		
n/N	34/52	44/52
MW (SD)	0,4 (2,2)	-0,8 (1,9)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 7]	[-9; 2]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): allgemeine Tätigkeiten (bis Monat 12)		
n/N	34/52	44/52
MW (SD)	0,4 (2,2)	-0,5 (2,0)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 7]	[-8, 4]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): allgemeine Tätigkeiten (bis Monat 24)		
n/N	34/52	45/52
MW (SD)	0,4 (2,2)	-0,5 (2,7)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 7]	[-9; 7]

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-196: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Stimmung) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Baseline		
n/N	48/52	50/52
MW (SD)	2,2 (2,8)	2,0 (2,7)
Median	1,0	1,0
[Min; Max]	[0; 10]	[0; 10]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Stimmung (bis Monat 6)		
n/N	35/52	44/52
MW (SD)	-0,3 (2,4)	-0,6 (2,1)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-8; 5]	[-9; 2]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Stimmung (bis Monat 12)		
n/N	35/52	44/52
MW (SD)	-0,3 (2,4)	0,0 (1,9)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-8; 5]	[-5; 5]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Stimmung (bis Monat 24)		
n/N	35/52	45/52
MW (SD)	-0,3 (2,4)	-0,5 (2,1)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-8; 5]	[-9; 4]

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-197: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Fähigkeit zu Laufen) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Baseline		
n/N	47/52	50/52
MW (SD)	2,7 (3,0)	2,7 (3,2)
Median	2,0	2,0
[Min; Max]	[0; 10]	[0; 10]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Fähigkeit zu Laufen (bis Monat 6)		
n/N	34/52	44/52
MW (SD)	-0,1 (2,4)	-0,9 (2,0)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 9]	[-9; 2]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Fähigkeit zu Laufen (bis Monat 12)		
n/N	34/52	43/52
MW (SD)	-0,1 (2,4)	-0,6 (2,2)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 9]	[-7; 4]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Fähigkeit zu Laufen (bis Monat 24)		
n/N	34/52	45/52
MW (SD)	-0,1 (2,4)	-0,6 (2,9)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 9]	[-8; 8]

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung))

Tabelle 4-198: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: normale Arbeit) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Baseline		
n/N	47/52	50/52
MW (SD)	2,3 (2,8)	2,5 (3,1)
Median	1,0	1,0
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 10]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): normale Arbeit (bis Monat 6)		
n/N	34/52	44/52
MW (SD)	0,4 (2,5)	-0,8 (2,2)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-4; 8]	[-9; 3]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): normale Arbeit (bis Monat 12)		
n/N	34/52	44/52
MW (SD)	0,4 (2,5)	-0,7 (2,1)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-4; 8]	[-9; 3]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): normale Arbeit (bis Monat 24)		
n/N	34/52	45/52
MW (SD)	0,4 (2,5)	-1,0 (3,1)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-4; 8]	[-9; 8]

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-199: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Beziehungen mit anderen Personen) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Baseline		
n/N	48/52	50/52
MW (SD)	1,4 (2,4)	1,4 (2,7)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[0; 10]	[0; 10]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Beziehungen mit anderen Personen (bis Monat 6)		
n/N	35/52	44/52
MW (SD)	0,2 (2,2)	-0,5 (1,9)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-7; 7]	[-10; 2]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Beziehungen mit anderen Personen (bis Monat 12)		
n/N	35/52	44/52
MW (SD)	0,2 (2,2)	-0,3 (2,0)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-7; 7]	[-7; 4]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Beziehungen mit anderen Personen (bis Monat 24)		
n/N	35/52	45/52
MW (SD)	0,2 (2,2)	-0,7 (2,7)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-7; 7]	[-10; 5]

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-200: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Schlaf) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Baseline		
n/N	48/52	50/52
MW (SD)	2,3 (2,9)	2,1 (3,0)
Median	1,0	0,5
[Min; Max]	[0; 10]	[0; 10]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Schlaf (bis Monat 6)		
n/N	35/52	44/52
MW (SD)	-0,2 (2,3)	-0,1 (1,6)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 8]	[-3; 5]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Schlaf (bis Monat 12)		
n/N	35/52	44/52
MW (SD)	-0,2 (2,3)	-0,1 (2,1)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 8]	[-6; 5]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Schlaf (bis Monat 24)		
n/N	35/52	45/52
MW (SD)	-0,2 (2,3)	-0,5 (2,6)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-6; 8]	[-8; 6]

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-201: Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf) (Schmerzbeeinträchtigung; Funktionsskala: Lebensfreude) – Studie HOPE-B

mITT	**FIX-Routine-prophylaxe**	**EtranaDez**
N	**52**	**52**
Baseline		
n/N	48/52	50/52
MW (SD)	2,4 (3,0)	1,9 (3,0)
Median	1,0	0,0
[Min; Max]	[0; 10]	[0; 10]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Lebensfreude (bis Monat 6)		
n/N	35/52	44/52
MW (SD)	-0,5 (2,3)	-0,6 (2,1)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-9; 3]	[-10; 2]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Lebensfreude (bis Monat 12)		
n/N	35/52	44/52
MW (SD)	-0,5 (2,3)	-0,1 (1,8)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-9; 3]	[-6; 5]
Veränderung gegenüber Baseline der BPI(-sf): Lebensfreude (bis Monat 24)		
n/N	35/52	45/52
MW (SD)	-0,5 (2,3)	-0,5 (2,5)
Median	0,0	0,0
[Min; Max]	[-9; 3]	[-9; 5]

BPI(-sf): Brief Pain Inventory (– Short Form); Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Weitere Subgruppenanalysen zu der Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit – Studie HOPE-B

Hinweis: Der Anhang 4-G für Subgruppenanalysen in Form von zwei separaten Dateien zur Verfügung gestellt.

- Modul4A_EtranaDez_Anhang_4-G_Morbidität-QoL
- Modul4A_EtranaDez_Anhang_4-G_Sicherheit