

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

*Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## **Modul 4A**

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten  
mit Hämophilie B*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik .....	40
4.2.1 Fragestellung .....	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	47
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	78
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	83
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	84
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	89

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	91
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	91
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	91
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	91
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	92
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	93
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	93
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	95
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	95
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	95
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	96
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	97
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	98
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	98
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	99
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	100
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	100
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	101
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	101
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	104
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	106
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	108
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	111
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	111
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	143
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	145
4.3.2.3.3.1	Annualisierte Blutungsraten – weitere Untersuchungen .....	148
4.3.2.3.3.2	Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – weitere Untersuchungen.....	164
4.3.2.3.3.3	Ansprechen auf die Behandlung – weitere Untersuchungen.....	177
4.3.2.3.3.4	Dosierungsintervall – weitere Untersuchungen.....	187
4.3.2.3.3.5	Annualisierter FIX-Verbrauch – weitere Untersuchungen.....	191
4.3.2.3.3.6	Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode – weitere Untersuchungen .....	196
4.3.2.3.3.7	EQ-5D-Y VAS – weitere Untersuchungen .....	201
4.3.2.3.3.8	Änderungen in der körperlichen Aktivität – weitere Untersuchungen .....	203
4.3.2.3.3.9	Perioperatives Management .....	206
4.3.2.3.3.10	Pharmakokinetik-Parameter .....	214
4.3.2.3.3.11	Lebensqualität: CHO-KLAT – weitere Untersuchungen .....	223
4.3.2.3.3.12	Lebensqualität: Haemo-QoL – weitere Untersuchungen .....	227

4.3.2.3.3.13 Lebensqualität: Haem-A-QoL – weitere Untersuchungen .....	228
4.3.2.3.3.14 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	238
4.3.2.3.3.15 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.4 Ergebnisse aus Real-World-Beobachtungen – weitere Untersuchungen.....	273
4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	287
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	289
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	289
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	290
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	293
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	294
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	294
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	294
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	296
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....	296
4.6 Referenzliste.....	298
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>310</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/     Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>317</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente     mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>319</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in     Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>320</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>332</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>363</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie B-LONG .....	19
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie Kids B-LONG.....	20
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie B-YOND.....	22
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie PUPs B-LONG .....	25
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse zum perioperativen Management mit Eftrenonacog alfa .....	29
Tabelle 4-6: Veränderung des Haem-A-QoL nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline in Studie B-LONG .....	31
Tabelle 4-7: Veränderung des Haem-A-QoL nach 48 Monaten im Vergleich zu Baseline in Studie B-YOND.....	31
Tabelle 4-8: Zusammenfassung zur Entwicklung von Inhibitoren in den dargestellten Studien.....	33
Tabelle 4-9: Zusammenfassung zu unerwünschten Ereignissen in den dargestellten Studien.....	34
Tabelle 4-10: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa .....	35
Tabelle 4-11: Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa.....	36
Tabelle 4-12: Definierte Kriterien zur Suche nach Studien für Eftrenonacog alfa.....	41
Tabelle 4-13: Patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet Hämophilie B.....	52
Tabelle 4-14: Definitionen nach ICH-Leitlinien [69, 70] bzw. GCP-Verordnung [71] .....	65
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-28 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	90
Tabelle 4-29: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	90
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	93
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	93
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	94
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	94
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	94
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	98
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	98
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	99
Tabelle 4-39: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-40: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-42: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109

Tabelle 4-43: Studienpool – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie B-LONG .....	125
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie Kids B-LONG.....	126
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie B-YOND.....	127
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie PUPs B-LONG .....	130
Tabelle 4-50: Exposition mit Eftrenonacog alfa in Studie B-LONG – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-51: Exposition mit Eftrenonacog alfa in Studie Kids B-LONG – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-52: Exposition mit Eftrenonacog alfa in Studie B-YOND – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-53: Exposition mit Eftrenonacog alfa in Studie PUPs B-LONG – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-54: Anzahl an Blutungsepisoden in den letzten zwölf Monaten vor Eintritt in die Studie.....	139
Tabelle 4-55: HJHS Total Score zum Baseline-Zeitpunkt.....	140
Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	145
Tabelle 4-58: Definition der Analysepopulationen .....	146
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Annualisierte Blutungsraten“ – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-60: ABR in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-61: ABR in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-62: ABR in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-63: ABR in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-64: ABR vor Studienbeginn und innerhalb der Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154

Tabelle 4-65: ABR vor Studienbeginn und innerhalb der Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-66: ABR nach Art und Ort der Blutung in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-67: ABR nach Art und Ort der Blutung in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Tabelle 4-68: ABR nach Art und Ort der Blutung in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Tabelle 4-69: ABR nach Art und Ort der Blutung in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden“ – weitere Untersuchungen .....	164
Tabelle 4-71: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Tabelle 4-72: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
Tabelle 4-73: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Tabelle 4-74: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Tabelle 4-75: Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird, in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Tabelle 4-76: Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird, in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Tabelle 4-77: Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird, in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Tabelle 4-78: Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird, in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Ansprechen auf die Behandlung“ – weitere Untersuchungen .....	177
Tabelle 4-80: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178



Tabelle 4-81: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	179
Tabelle 4-82: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-83: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-84: Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-85: Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-86: Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-87: Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Dosierungsintervall“ – weitere Untersuchungen....	187
Tabelle 4-89: Dosierungsintervall in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-90: Dosierungsintervall in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-91: Dosierungsintervall in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Tabelle 4-92: Dosierungsintervall in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	190
Tabelle 4-93: Operationalisierung von „Annualisierter FIX-Verbrauch“ – weitere Untersuchungen.....	191
Tabelle 4-94: Annualisierter FIX-Verbrauch in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	192
Tabelle 4-95: Annualisierter FIX-Verbrauch in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	193
Tabelle 4-96: Annualisierter FIX-Verbrauch in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	193
Tabelle 4-97: Annualisierter FIX-Verbrauch in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	195
Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode“ – weitere Untersuchungen.....	196

Tabelle 4-99: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	197
Tabelle 4-100: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-101: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199
Tabelle 4-102: Operationalisierung von „EQ-5D-Y VAS“ – weitere Untersuchungen .....	201
Tabelle 4-103: EQ-5D-Y VAS in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-104: EQ-5D-Y VAS in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-105: Operationalisierung von „Änderungen in der körperlichen Aktivität“ – weitere Untersuchungen .....	203
Tabelle 4-106: Änderungen in der körperlichen Aktivität in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	204
Tabelle 4-107: Änderungen in der körperlichen Aktivität in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Perioperatives Management“ – weitere Untersuchungen.....	206
Tabelle 4-109: Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	208
Tabelle 4-110: Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-111: Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-112: Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (benötigte Injektionen/Dosis) – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (benötigte Injektionen/Dosis) – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Tabelle 4-115: Operationalisierung von „Pharmakokinetik-Parameter“ – weitere Untersuchungen.....	214

Tabelle 4-116: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Übersicht der Werte für Eftrenonacog alfa in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	216
Tabelle 4-117: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Vergleich mit Nonacog alfa in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-118: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Übersicht der Werte für Eftrenonacog alfa in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	218
Tabelle 4-119: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Vergleich mit Nonacog alfa in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-120: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Inkrementelle Recovery in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-121: Operationalisierung von „CHO-KLAT“ – weitere Untersuchungen.....	223
Tabelle 4-122: CHO-KLAT in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Tabelle 4-123: CHO-KLAT in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	225
Tabelle 4-124: Operationalisierung von „Haemo-QoL“ – weitere Untersuchungen.....	227
Tabelle 4-125: Operationalisierung von „Haem-A-QoL“ – weitere Untersuchungen.....	228
Tabelle 4-126: Haem-A-QoL in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-127: Veränderung des Haem-A-QoL nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline in Studie B-LONG unter Berücksichtigung des Therapieregimes vor Studienbeginn – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	233
Tabelle 4-128: Haem-A-QoL in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	233
Tabelle 4-129: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	238
Tabelle 4-130: Entwicklung von Inhibitoren in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Tabelle 4-131: Entwicklung von Inhibitoren in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Tabelle 4-132: Entwicklung von Inhibitoren in Studie Kids B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Tabelle 4-133: Entwicklung von Inhibitoren in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	242
Tabelle 4-134: Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244

Tabelle 4-135: Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-136: Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-137: Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-138: Häufige UE nach SOC / PT in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	247
Tabelle 4-139: Häufige UE nach SOC / PT in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	248
Tabelle 4-140: Häufige UE nach SOC / PT in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	249
Tabelle 4-141: Häufige UE nach SOC / PT in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	250
Tabelle 4-142: Häufige SUE nach SOC / PT in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	253
Tabelle 4-143: Häufige SUE nach SOC / PT in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	253
Tabelle 4-144: Studienabbruch auf Grund von nach SOC / PT in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	255
Tabelle 4-145: Studienabbruch auf Grund von nach SOC / PT in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	255
Tabelle 4-146: Studienabbruch auf Grund von nach SOC / PT in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	256
Tabelle 4-147: AESI in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-148: AESI in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	258
Tabelle 4-149: AESI in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-150: AESI in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	259
Tabelle 4-151: ABR – Subgruppenanalyse nach Art des vorherigen Behandlungsregimes, bezogen auf Patienten mit Bedarfsbehandlung vor Einschluss in die Studie B-LONG .....	264
Tabelle 4-152: ABR – Subgruppenanalyse nach vorherigen Blutungen in Studie B-LONG	266
Tabelle 4-153: ABR – Subgruppenanalyse nach vorhandenen Zielgelenken in Studie B-LONG.....	267
Tabelle 4-154: ABR – Subgruppenanalyse nach Alter in Studie B-LONG.....	268

Tabelle 4-155: UE – Subgruppenanalyse nach verschiedenen Faktoren in Studie B-LONG	268
Tabelle 4-156: ABR – Subgruppenanalyse nach Blutungshistorie in Studie Kids B-LONG	269
Tabelle 4-157: ABR – Subgruppenanalyse nach vorhandenen Zielgelenken in Studie B-YOND	270
Tabelle 4-158: UE – Subgruppenanalyse nach Compliance der Tagebucheinträge in Studie B-YOND	271
Tabelle 4-159: Übersicht der ausgewählten, für Eftrenonacog alfa verfügbaren, Real-World-Untersuchungen	274
Tabelle 4-160: Übersicht der ausgewählten, für Eftrenonacog alfa verfügbaren, Real-World-Untersuchungen	289
Tabelle 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	293
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B-LONG	333
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kids B-LONG	343
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B-YOND	350
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PUPs B-LONG	356
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-LONG	364
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kids B-LONG	378
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-YOND	392
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PUPs B-LONG	407

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für nicht randomisierte, vergleichende Studien mit Eftrenonacog alfa .....	97
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Abbildung 4-4: Gemessene FIX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX) .....	222
Abbildung 4-5: Subgruppenanalyse des primären Endpunkts „Annualisierte Blutungsraten“ .....	263
Abbildung 4-6: ABR nach Behandlungsregime .....	265
Abbildung 4-7 (Anhang): Patientenfluss in der Studie B-LONG .....	342
Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss in der Studie Kids B-LONG .....	349
Abbildung 4-9 (Anhang): Patientenfluss in der Studie B-YOND .....	355
Abbildung 4-10 (Anhang): Patientenfluss in der Studie PUPs B-LONG .....	362

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABR	Annualisierte Blutungsrate (Annualised Bleeding Rate)
ADR	Adverse Drug Reaction
AESI	Adverse Event of Special Interest
AUC	Area Under the Curve
B.E.	Bethesda-Einheit
BMI	Body-Mass-Index
CHO-KLAT	Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
ED	Expositionstag (Exposure Day)
EG	Europäische Gemeinschaft
EHL-rFIX	Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life)
EMA	European Medicines Agency
EPD	Electronic Patient Diary
EQ-5D-Y	European Quality of Life-5 Dimensions Youth
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FIX	Gerinnungsfaktor IX
GCP	Good Clinical Practice
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
Haemo-QoL	Haemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
I. E.	Internationale Einheit
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITI	Immun-Toleranz-Induktion
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
pdFIX	Humanplasmatische FIX-Präparate (plasma-derived FIX)
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported outcome)
PT	Preferred Term nach MedDRA
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety-Analysis-Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL-rFIX	Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization



#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers umfasst die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B [1], im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien erhoben wurden, gezeigt werden.

Die zVT für Eftrenonacog alfa im Anwendungsgebiet Hämophilie B stellen dabei, wie in Modul 3A dargelegt, rekombinante Faktor-IX(FIX)-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life, EHL-rFIX) dar. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit die Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutreponacog alfa.

### Datenquellen

Für die Evidenzrecherche wurden in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Modulvorlage firmeneigene Studien berücksichtigt sowie eine systematische Literatur- und Registersuche durchgeführt. Dabei konnte keine direkt vergleichende Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) gegenüber der zVT identifiziert werden. Die Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs zur Ableitung eines Zusatznutzens ist aus methodischen Gründen nicht sachgerecht.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird daher die beste verfügbare Evidenz für Eftrenonacog alfa supportiv dargestellt. Diese Evidenz stellen die pivotalen Zulassungsstudien in vorbehandelten Patienten  $\geq 12$  Jahre (B-LONG) und  $< 12$  Jahre (Kids B-LONG) dar, die durch eine gemeinsame anschließende Extensionsstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit (B-YOND) ergänzt werden. Zusätzliche Daten für bisher unbehandelte Patienten im Säuglings- oder Kleinkindalter wurden in einer weiteren Studie (PUPs B-LONG) gesammelt. Alle Studien wurden dabei nach den Vorgaben der EMA zur Durchführung von klinischen Studien im Anwendungsgebiet der Hämophilie B durchgeführt [2-4]. Die primäre Datenquelle aller Studien stellt der jeweilige Studienbericht dar.

Neben den Ergebnissen dieser Studien werden die für Eftrenonacog alfa vorliegenden Real-World-Beobachtungen aus Kongresspräsentationen, Studienberichten und Publikationen dargestellt, die im Rahmen der Recherche identifiziert wurden.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die systematische Literatur- und Registersuche nach Evidenz für Eftrenonacog alfa wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Population, Intervention, Komparator, Endpunkten, Studientyp, Behandlungsdauer und Publikationstyp festgelegt (siehe Tabelle 4-12).

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

Basierend auf der Modulvorlage werden die Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG im Rahmen der weiteren Untersuchungen dargestellt. Dafür wird die Methodik der Studien gemäß der relevanten Items des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene systematisch bewertet. Die Ergebnisse der nicht vergleichenden, nicht randomisierten Studien werden deskriptiv zusammengefasst, wobei die folgenden patientenrelevanten und supportiven Endpunkte dargestellt werden:

### ***Endpunktkategorie: Morbidität***

- Annualisierte Blutungsraten (ABR)
- Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden
- Ansprechen auf die Behandlung
- Dosierungsintervall
- Annualisierter FIX-Verbrauch
- Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode
- European Quality of Life-5 Dimensions Youth visuelle Analogskala (EQ-5D-Y VAS)
- Änderungen in der körperlichen Aktivität
- Perioperatives Management
- Pharmakokinetik

### ***Endpunktkategorie: Lebensqualität***

- Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)
- Haemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)
- Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL)

### ***Endpunktkategorie: Sicherheit***

- Entwicklung von Inhibitoren
- Diverse Analysen zu Unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE), UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) sowie Studienabbruch auf Grund von UE

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen****Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Morbidity“**

In den folgenden Tabellen sind zunächst die wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für die dargestellten Studien B-LONG (Tabelle 4-1), Kids B-LONG (Tabelle 4-2), B-YOND (Tabelle 4-3) und PUPs B-LONG (Tabelle 4-4) zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie B-LONG

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe FAS = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) FAS = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfs- behandlung FAS = 27</b>
<b>B-LONG, FAS</b>			
Annualisierte Blutungsraten			
ABR, Gesamt Median (IQR) Mittelwert (SD)	2,95 (1,01 – 4,35) 3,07 (2,87)	1,38 (0,00 – 3,43) 2,45 (3,02)	17,69 (10,77 – 23,24) 18,70 (10,03)
Rate Ratio [95 %-KI] Reduktion der ABR im Vergleich zu Gruppe 3 <sup>1,2</sup>	0,17 [0,11; 0,24] 83 % (p < 0,001)	0,13 [0,08; 0,20] 87 % (p < 0,001)	-
ABR, spontane Ursache Median (IQR)	1,04 (0,00 – 2,19)	0,88 (0,00 – 2,30)	11,8 (2,62 – 19,78)
ABR, traumatische Ursache Median (IQR)	0,99 (0,00 – 2,13)	0,00 (0,00 – 0,78)	2,21 (0,00 – 6,81)
ABR, Gelenk (alle Ursachen) Median (IQR)	1,11 (0,00 – 4,01)	0,36 (0,00 – 3,24)	13,58 (6,13 – 21,61)
ABR, Muskel (alle Ursachen) Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,04)	0,00 (0,00 – 0,00)	3,96 (1,02 – 6,79)
Anzahl der Blutungsepisoden im Studienzeitraum je Patient <sup>3</sup> Median (IQR)	2,0 (1,0 – 4,0)	1,5 (0,0 – 4,0)	14,0 (8,0 – 21,0)
Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden			
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden <sup>4</sup>	142 von 167 (85,0 %)	57 von 67 (85,1 %)	376 von 402 (93,5 %)
Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode pro Patient Median (IQR)	1,00 (1,00 – 1,25)	1,09 (1,00 – 1,33)	1,04 (1,00 – 1,08)
Mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>5</sup> Median (IQR)	48,72 (36,35 – 74,17)	70,92 (44,47 – 86,03)	46,80 (39,48 – 64,13)

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

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe FAS = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) FAS = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfs- behandlung FAS = 27</b>
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung			
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut <sup>6</sup>	146 von 191 (76,4 %)	57 von 74 (77,0 %)	363 von 425 (85,4 %)
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv <sup>6</sup>	264 von 267 (98,9 %)	122 von 123 (99,2 %)	94 von 96 (97,9 %)
Dosierungsintervall			
Dosierungsintervall in Tagen Median (IQR)	_7	12,53 (10,38; 13,37)	_7
Für fünf Patienten (zwei in Gruppe 1 und drei in Gruppe 3) lagen keine ausreichenden Daten vor, um sie in die Wirksamkeitsanalyse zu integrieren.			
<sup>1</sup> Nur unter Berücksichtigung von Patienten, die mindestens sechs Monate in der Studie waren.			
<sup>2</sup> Der Vergleich der annualisierten Blutungsraten zwischen den beiden Prophylaxe-Therapieregimen (Gruppe 1 und Gruppe 2) und der Bedarfsbehandlung (Gruppe 3) in B-LONG wurde in einem hierarchischen „Step-down“-Verfahren durchgeführt: Die Analyse startete mit einem Vergleich der annualisierten Blutungsraten in Gruppe 1 (wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) und Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung) unter Verwendung eines Poisson-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als Kovariate. Wenn die Prophylaxe keinen signifikanten Behandlungserfolg zeigen konnte (zweiseitig getestet zu einem Signifikanzniveau von 5 %), wurden keine weiteren Tests durchgeführt. Eine Überlegenheit der Prophylaxe konnte mit dieser Studie dann nicht gezeigt werden. Wenn die klinische Wirksamkeit der wöchentlichen Prophylaxe durch die Studienergebnisse gezeigt werden konnte, wurde in einem zweiten Schritt auf die gleiche Weise Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall)) mit Gruppe 3 verglichen.			
<sup>3</sup> Hierbei ist zu beachten, dass sich die Beobachtungsdauern der Patienten deutlich unterscheiden können.			
<sup>4</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Blutungsepisoden mit einer Bewertung.			
<sup>5</sup> Median der insgesamt verabreichten Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten.			
<sup>6</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Injektionen mit einer Bewertung bzw. der Anzahl der insgesamt vorliegenden Antworten (Visiten mit Bewertung).			
<sup>7</sup> Die Analyse liegt nur für Studienarm 2 vor, da in Gruppe 1 ein fixes Dosierungsintervall von sieben Tagen vorgegeben war.			
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			
FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie Kids B-LONG

	<b>&lt; 6 Jahre FAS = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre FAS = 15</b>	<b>Gesamt FAS = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
Annualisierte Blutungsraten			
ABR, Gesamt Median (IQR)	1,09 (0,00 – 2,90)	2,13 (0,00 – 4,17)	1,97 (0,00 – 3,13)

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

	<b>&lt; 6 Jahre FAS = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre FAS = 15</b>	<b>Gesamt FAS = 30</b>
Mittelwert (SD)	1,72 (1,93)	2,80 (3,17)	2,26 (2,64)
ABR, spontane Ursache Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 2,09)	0,00 (0,00 – 1,16)
ABR, traumatische Ursache Median (IQR)	0,00 (0,00 – 2,22)	1,06 (0,00 – 2,21)	0,53 (0,00 – 2,21)
ABR, Gelenk (alle Ursachen) Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,00)	1,06 (0,00 – 2,09)	0,00 (0,00 – 1,12)
ABR, Muskel (alle Ursachen) Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 1,09)
<b>Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden</b>			
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden <sup>1</sup>	19 von 22 (86,4 %)	26 von 38 (68,4 %)	45 von 60 (75,0 %)
Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode pro Patient Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,2)	1,0 (1,0 – 1,7)	1,0 (1,0 – 1,4)
Mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> Median (IQR)	70,22 (55,40 – 97,22)	52,22 (27,03 – 161,06)	63,80 (41,66 – 121,20)
<b>Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung</b>			
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut <sup>3</sup>	20 von 22 (90,9 %)	40 von 45 (88,9 %)	60 von 67 (89,6 %)
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv <sup>3</sup>	48 von 48 (100 %)	59 von 59 (100 %)	107 von 107 (100 %)
<b>Dosierungsintervall</b>			
Dosierungsintervall in Tagen <sup>4</sup> Median (IQR)	6,97 (6,95; 7,00)	7,00 (6,96; 7,00)	6,99 (6,95; 7,00)
<sup>1</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Blutungsepisoden mit einer Bewertung. <sup>2</sup> Median der insgesamt verabreichten Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten. <sup>3</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Injektionen mit einer Bewertung bzw. der Anzahl der insgesamt vorliegenden Antworten (Visiten mit Bewertung). <sup>4</sup> Für beide Altersgruppen war ein fixes Dosierungsintervall von sieben Tagen vorgegeben. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie B-YOND

	<b>Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
<b>B-YOND, FAS</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
Anzahl Patienten im FAS	51	31	17	15
Annualisierte Blutungsraten				
ABR, Gesamt Median (IQR) Mittelwert (SD)	2,26 (0,40 – 5,16) 3,86 (5,23)	1,85 (0,76 – 4,00) 3,92 (7,42)	2,91 (1,14 – 5,36) 3,68 (3,36)	11,64 (5,12 – 18,54) 12,63 (10,18)
ABR, spontane Ursache Median (IQR)	0,88 (0,00 – 3,00)	0,73 (0,20 – 1,85)	0,40 (0,00 – 2,01)	3,41 (1,17 – 16,95)
ABR, traumatische Ursache Median (IQR)	0,52 (0,00 – 1,85)	0,53 (0,00 – 1,60)	1,14 (0,28 – 2,90)	1,11 (0,00 – 5,25)
ABR, Gelenk (alle Ursachen) Median (IQR)	0,67 (0,00 – 3,62)	1,58 (0,40 – 3,56)	1,49 (0,41 – 2,91)	8,51 (2,39 – 13,11)
ABR, Muskel (alle Ursachen) Median (IQR)	0,20 (0,00 – 1,08)	0,00 (0,00 – 0,25)	0,48 (0,00 – 1,03)	1,11 (0,42 – 3,36)
Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden				
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden <sup>1</sup>	411 von 486 (84,6 %)	346 von 403 (85,9 %)	161 von 183 (88,0 %)	595 von 627 (94,9 %)
Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode pro Patient Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)
Mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> Median (IQR)	51,20 (44,96 – 66,17)	65,50 (41,27 – 94,96)	60,05 (49,38 – 67,80)	44,68 (36,77 – 55,15)
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung				
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut <sup>3</sup>	395 von 546 (72,3 %)	415 von 480 (86,5 %)	167 von 213 (78,4 %)	636 von 662 (96,1 %)
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv <sup>3,4</sup> n (%)	806 von 815 (98,9 %)			

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

	<b>Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
<b>Dosierungsintervall</b>				
Dosierungsintervall in Tagen <sup>5</sup> Median (IQR)	6,99 (6,96 – 7,01)	13,61 (9,98 – 14,04)	6,61 (4,44 – 6,96)	-
Patienten mit ≤ 1 Änderungen des Dosierungsintervalls während der Studie n (%)	51 (100,0)	28 (90,3)	14 (87,5)	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>				
Anzahl Patienten im FAS	13	0	1	0
<b>Annualisierte Blutungsraten</b>				
ABR, Gesamt Median (IQR) Mittelwert (SD)	1,04 (0,00 – 2,28) 2,68 (4,23)	-	0,54 (0,54 – 0,54) 0,54 (-)	-
ABR, spontane Ursache Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,11)	-	0,54 (0,54 – 0,54)	-
ABR, traumatische Ursache Median (IQR)	0,45 (0,00 – 1,97)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
ABR, Gelenk (alle Ursachen) Median (IQR)	0,00 (0,00 – 2,22)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
ABR, Muskel (alle Ursachen) Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,54 (0,54 – 0,54)	-
<b>Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden</b>				
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden <sup>1</sup>	70 von 75 (93,3 %)	-	0 von 1 (0 %)	-
Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode pro Patient Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,4)	-	3,0 (3,0 – 3,0)	-
Mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> Median (IQR)	72,49 (44,66 – 99,64)	-	189,87 (189,87 – 189,87)	-
<b>Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung</b>				
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellent oder Gut <sup>3</sup>	66 von 81 (81,5 %)	-	2 von 3 (66,7 %)	-
Bewertung des allg. Ansprechens	150 von 151 (99,3 %)			



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

	<b>Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellent oder Effektiv <sup>3,4</sup> n (%)	(alle Patienten aus Kids B-LONG)			
<b>Dosierungsintervall</b>				
Dosierungsintervall in Tagen Median (IQR)	7,00 (6,98 – 7,00)	-,5	4,50 (4,50 – 4,50)	-
Patienten mit ≤ 1 Änderungen des Dosierungsintervalls während der Studie n (%)	13 (100,0)	-	1 (100,0)	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
Anzahl Patienten im FAS	10	5	1	0
<b>Annualisierte Blutungsraten</b>				
ABR, Gesamt Median (IQR) Mittelwert (SD)	1,14 (0,54 – 2,34) 2,86 (4,27)	3,69 (3,54 – 5,21) 6,50 (6,70)	3,13 (3,13 – 3,13) 3,13 (-)	-
ABR, spontane Ursache Median (IQR)	0,13 (0,00 – 1,68)	0,74 (0,59 – 1,14)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
ABR, traumatische Ursache Median (IQR)	0,45 (0,00 – 1,01)	2,36 (0,88 – 2,55)	3,13 (3,13 – 3,13)	-
ABR, Gelenk (alle Ursachen) Median (IQR)	0,80 (0,00 – 1,68)	0,85 (0,29 – 2,36)	3,13 (3,13 – 3,13)	-
ABR, Muskel (alle Ursachen) Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,28)	0,74 (0,59 – 1,18)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
<b>Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden</b>				
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden <sup>1</sup>	52 von 60 (86,7 %)	28 von 33 (84,8 %)	0 von 3 (0 %)	-
Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode pro Patient Median (IQR)	1,1 (1,0 – 1,3)	1,2 (1,1 – 1,2)	2,7 (2,7 – 2,7)	-
Mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> Median (IQR)	58,41 (44,12 – 93,80)	51,99 (41,01 – 63,86)	260,78 (260,78 – 260,78)	-
<b>Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung</b>				

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

	<b>Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut <sup>3</sup>	52 von 66 (78,8 %)	28 von 37 (75,7 %)	4 von 6 (66,7 %)	-
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv <sup>3, 4</sup> n (%)	150 von 151 (99,3 %) (alle Patienten aus Kids B-LONG)			
<b>Dosierungsintervall</b>				
Dosierungsintervall in Tagen <sup>5</sup> Median (IQR)	7,02 (7,00 – 7,12)	10,20 (10,09 – 10,67)	4,11 (4,11 – 4,11)	-
Patienten mit ≤ 1 Änderungen des Dosierungsintervalls während der Studie n (%)	10 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	-
<p><sup>1</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Blutungsepisoden mit einer Bewertung.</p> <p><sup>2</sup> Median der insgesamt verabreichten Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten.</p> <p><sup>3</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Injektionen mit einer Bewertung bzw. der Anzahl der insgesamt vorliegenden Antworten (Visiten mit Bewertung).</p> <p><sup>4</sup> Es liegt nur eine Gesamteinschätzung aller Patienten einer Studienkohorte unabhängig von der Behandlung in B-YOND vor.</p> <p><sup>5</sup> Bei Behandlung mit wöchentlicher dosisoptimierter Prophylaxe war fixes Dosierungsintervall von sieben Tagen vorgegeben</p> <p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie PUPs B-LONG

	<b>Bedarfsbehandlung N = 22</b>	<b>Prophylaxe N = 28</b>
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>		
Annualisierte Blutungsraten		
ABR, Gesamt Median (IQR) Mittelwert (SD)	0,21 (0,00 – 5,00) 2,13 (2,53)	1,24 (0,00 – 2,49) 1,58 (1,52)
ABR, spontane Ursache Median (IQR)	0,00 (0,00 – 2,26)	0,00 (0,00 – 0,00)
ABR, traumatische Ursache	0,00 (0,00 – 1,62)	0,91 (0,00 – 1,80)

	<b>Bedarfsbehandlung</b> N = 22	<b>Prophylaxe</b> N = 28
Median (IQR)		
Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden		
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden <sup>1</sup>	23 von 27 (85,2 %)	51 von 58 (87,9 %)
Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode pro Patient Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,8)	1,0 (1,0 – 1,2)
Mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> Median (IQR)	95,79 (59,49 – 149,55)	77,03 (65,65 – 103,19)
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung		
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut <sup>3</sup>	22 von 22 (100 %)	50 von 57 (87,7 %)
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv <sup>3</sup>	33 von 33 (100 %)	159 von 159 (100 %)
Dosierungsintervall		
Dosierungsintervall in Tagen <sup>4</sup> Median (IQR)	-	7,00 (6,95 – 7,12)
Patienten mit < 1 Änderungen des Dosierungsintervalls während der Studie	-	22 (78,6 %)
<p><sup>1</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Blutungsepisoden mit einer Bewertung.</p> <p><sup>2</sup> Median der insgesamt verabreichten Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten.</p> <p><sup>3</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Injektionen mit einer Bewertung bzw. der Anzahl der insgesamt vorliegenden Antworten (Visiten mit Bewertung).</p> <p><sup>4</sup> Für die prophylaktische Behandlung war ein initiales Dosierungsintervall von sieben Tagen empfohlen, dass jedoch auf Basis des patientenindividuellen PK-Profiles sowie der körperlichen Aktivität des Patienten unter Berücksichtigung lokaler Behandlungsstandards angepasst werden konnte.</p> <p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis unabhängig vom Grund der Gabe. Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; SD: Standardabweichung</p>		

### Annualisierte Blutungsraten

Insgesamt traten während der prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa im Rahmen verschiedener Therapieregime über alle Studien hinweg nur wenige Blutungen auf. Die medianen ABR der Studien und Studienarme liegen in einem sehr niedrigen einstelligen Bereich (siehe Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-4). Insbesondere spontane Blutungen können durch Eftrenonacog alfa effektiv verhindert werden. Im Median der Studien und Studienarme wurden nur 0 – 1,04 jährliche spontane Blutungen dokumentiert. Gleichzeitig traten im Median der

Studien und Studienarme 0 – 3,13 traumatische Blutungen<sup>1</sup> pro Jahr auf. Die Auswertung nach Ort der Blutung zeigt im Median der Studien und Studienarme 0 – 3,13 jährliche Blutungen<sup>1</sup> in Gelenken und 0 – 0,74 jährliche Muskelblutungen. Diese insgesamt sehr niedrigen ABR belegen die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.

Bei der Bedarfsbehandlung der Hämophilie B wird FIX erst nach den ersten Anzeichen einer Blutung substituiert, somit verhindert diese Art der Behandlung keine Blutungen. Entsprechend wurden unter Bedarfsbehandlung mit Eftrenonacog alfa im Vergleich zur prophylaktischen Behandlung deutlich höhere ABR von im Median der Studien und Studienarme 11,64 – 17,69 beobachtet. Dabei liegen die medianen jährlichen Raten für als spontan klassifizierte Blutungen bei 3,41 – 11,8 und für traumatische Blutungen bei 1,11 – 2,21. Im Median sind 8,51 – 13,58 jährliche Blutungen in Gelenken lokalisiert, während 1,11 – 3,96 Blutungen die Muskeln betreffen.

Insgesamt traten während der prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa im Rahmen verschiedener Therapieregime über alle Studien hinweg nur wenige Blutungen auf. Insbesondere spontane Blutungen können durch Eftrenonacog alfa effektiv verhindert werden. Zudem schützt Eftrenonacog alfa effektiv die Gelenke der Patienten mit Hämophilie B vor Blutungen und somit langfristig vor hämophiler Arthropathie. Insgesamt belegen die Ergebnisse die Überlegenheit einer prophylaktischen Behandlung sowie die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.

*Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden*

Unabhängig von einem prophylaktischen oder bedarfsorientierten Behandlungsregime stoppt Eftrenonacog alfa auftretende Blutungen schnell und zuverlässig. Dabei ist in der Regel<sup>2</sup> innerhalb der Studienarme in mindestens 84,8 % der Blutungen nur eine einzelne Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung notwendig. Entsprechend wurden im Median der Studien und Studienarme je Patient nur 1,0 – 1,2 Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode

---

<sup>1</sup> Der Wert von 3,13 jährlichen traumatischen Blutungen bzw. Gelenkblutungen stammt aus dem Therapiearm mit modifizierter Prophylaxe der Studie B-YOND von einem Patienten aus Kids B-LONG in der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre. Unter Ausschluss dieses einzelnen Patienten liegt der höchste im Median der Studien und Studienarme dokumentierte Wert bei 2,36 jährlichen traumatischen Blutungen (B-YOND, Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis < 12 Jahre mit individualisierter Prophylaxe, N = 5) bzw. 1,58 jährlichen Gelenkblutungen (B-YOND, Patienten aus B-LONG mit individualisierter Prophylaxe, N = 31).

<sup>2</sup> Ausnahmen bilden die Studienarme in Kids B-LONG mit Patienten zwischen 6 bis < 12 Jahre sowie Patienten aus Kids B-LONG in B-YOND (in beiden Altersgruppen) im Studienarm mit modifizierter Prophylaxe. In diesen Armen konnten nur 68,4 % / 0 % / 0 % der Blutungen mit einer einzelnen Injektion behandelt werden. Die Ergebnisse der Studienarme mit modifizierter Prophylaxe in B-YOND (beide Altersgruppen) beruhen dabei jedoch jeweils nur auf einem einzelnen Patienten.

benötigt<sup>3</sup>. Die mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode lag dabei im Median der Studien und Studienarme zwischen 44,68 – 95,79 I. E./kg Körpergewicht (KG)<sup>3</sup>.

Die überwiegende Mehrheit der auftretenden Blutungen konnte mit nur einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa bei einer Dosis im Normalbereich einer Prophylaxe (50 – 100 I. E./kg KG) schnell und wirksam behandelt werden. Dies belegt die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa zur Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.

#### *Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung*

Patienten sollten im Rahmen der Behandlung einer Blutung das Ansprechen auf die Injektion bewerten. Dabei wurde das Ansprechen von Eftrenonacog alfa regelhaft in über 72,4 % der Fälle als Exzellent oder Gut eingeschätzt<sup>4</sup>.

Zudem liegt eine Bewertung des allgemeinen Ansprechens des Patienten auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa durch den Prüfarzt vor. Das allgemeine Ansprechen auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa wurde dabei vom Prüfarzt in über 97,9 % der bewerteten Zeitpunkte als Exzellent oder Effektiv eingeschätzt.

Auftretende Blutungen sprachen nach Einschätzung der Patienten in der überwiegenden Mehrheit der Injektionen Exzellent oder Gut auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa an. Dies ist konsistent mit der Beobachtung, dass die meisten Blutungen mit einer einzelnen Injektion behandelt werden konnten. Aus Sicht der Prüfarzte sprachen nahezu alle Patienten Exzellent oder Effektiv auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa an. Diese Ergebnisse belegen die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.

#### *Verlängerung des Dosierungsintervalls*

Im Rahmen der Studien wurden alle (Kids B-LONG und PUPs B-LONG) bzw. die Mehrheit der Patienten (Studienarm mit wöchentlicher, dosis-optimierter Prophylaxe in B-LONG und B-YOND) mit einer einzelnen wöchentlichen, prophylaktischen Injektion Eftrenonacog alfa behandelt. Auswertungen zum Dosierungsintervall bei diesen Patienten zeigen eine hohe Therapietreue mit Medianen um 7 Tage (6,97 – 7,02 Tage) in den entsprechenden Studienarmen. Auch von der Möglichkeit einer Intervallanpassung, also einer patientenindividuellen Anpassung zur Verlängerung oder Verkürzung des Dosierungsintervalls, wurde im Rahmen von B-YOND nur in wenigen Fällen Gebrauch gemacht. Gleichzeitig traten kaum Blutungsereignisse bei den behandelten Patienten auf (siehe vorheriger Abschnitt zu ABR).

---

<sup>3</sup> Bei dieser Angabe sind erneut die Studienarme mit nur einem Patienten unter modifizierter Prophylaxe in B-YOND (beide Altersgruppen) ausgenommen. Dort wurden im Median je Patient 3,0 bzw. 2,7 Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode benötigt haben. Die mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode lag bei diesen beiden Patienten bei 189,87 bzw. 260,78 I. E./kg KG.

<sup>4</sup> Auch hier sind die bereits in den vorherigen Fußnoten genannten Studienarme von B-YOND (beide Altersgruppen) mit je nur einem Patienten unter modifizierter Prophylaxe ausgenommen. Für beide Patienten wurde in 66,7 % der Injektionen das Ansprechen als Exzellent oder Gut gewertet.

In den Studien B-LONG und B-YOND konnten Patienten auch mit individualisierter Prophylaxe behandelt werden, bei der eine Anpassung des Dosierungsintervalls möglich war. Am Ende der Studien wurde bei Patienten in diesen Behandlungsarmen im Median ein Dosierungsintervall von 10,20 – 13,61 Tagen erreicht, wobei die überwiegende Mehrheit der Patienten maximal eine Anpassung des Dosierungsintervalls während der Studie vornahm. Auch hier wurden trotz dieses deutlich verlängerten Dosierungsintervalls nur sehr niedrige Blutungsraten bei den Patienten beobachtet (siehe vorheriger Abschnitt zu ABR).

Somit bleibt festzuhalten, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer einzelnen Injektion pro Woche bzw. etwa alle 10 – 14 Tage wirksam prophylaktisch behandelt werden kann. Dadurch lässt sich die Anzahl an benötigten Injektionen mit Eftrenonacog alfa im Vergleich zu FIX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit (SHL-rFIX), mit denen eine Injektion alle 3 – 4 Tage notwendig ist, um mindestens ~ 50 % reduzieren. Dies senkt gleichzeitig die mit den Injektionen verbundene Behandlungsbelastung für die Patienten.

Eftrenonacog alfa ermöglicht Patienten eine effektive prophylaktische Behandlung mit einem hohen Schutz vor Blutungen bei nur einer Injektion alle 7 – 10 Tage. Dieses Intervall konnte im Rahmen der Studien im Median auf bis zu 13,61 Tage verlängert werden, vielfach wurden Injektionsintervalle  $\geq 14$  Tagen erreicht. Durch eine verringerte Anzahl notwendiger Injektionen kann mit Eftrenonacog alfa die Behandlungsbelastung des Patienten gesenkt und eine einfachere, aber dennoch wirksame, prophylaktische Therapie der Hämophilie B besser in den Alltag des Patienten integriert werden. Diese Reduktion der Behandlungsbelastung wurde auch in Real-World-Befragungen als häufigster Grund für den Wechsel auf Eftrenonacog alfa angegeben [5].

#### *Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa im perioperativen Management*

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse zum perioperativen Management mit Eftrenonacog alfa

	<b>B-LONG</b>	<b>Kids B-LONG</b>	<b>B-YOND</b>	<b>PUPs B-LONG</b>
<b>Größere operative Eingriffe</b>				
Bewertung der operativen Prophylaxe als Exzellent oder Gut <sup>1</sup>	14 von 14 (100,0 %)	- <sup>2</sup>	19 von 19 (100,0 %)	- <sup>2</sup>
Anzahl an Injektionen, die zur Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurden Median (Min; Max)	1,0 (1,0; 4,0)	- <sup>2</sup>	1,0 (1,0; 3,0)	- <sup>2</sup>
Gesamtdosis, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurde [I. E./kg KG] Median (Min; Max)	102,59 (49,4; 264,5)	- <sup>2</sup>	105,26 (60,6; 341,3) <sup>3</sup>	- <sup>2</sup>
Anteil der Operationen, bei denen während des Eingriffs keine Transfusion(en) benötigt wurden	12 von 14 (85,7 %)	- <sup>2</sup>	19 von 20 (95,0 %) <sup>3</sup>	- <sup>2</sup>

	<b>B-LONG</b>	<b>Kids B-LONG</b>	<b>B-YOND</b>	<b>PUPs B-LONG</b>
<b>Kleinere operative Eingriffe</b>				
Bewertung der operativen Prophylaxe als Exzellente oder Gut <sup>1</sup>	11 von 12 (91,7 %)	3 von 3 (100,0 %)	23 von 23 (100,0 %)	9 von 9 (100,0 %)
<sup>1</sup> Auf Basis aller größeren / kleineren Eingriffe innerhalb der Studie, für die eine Bewertung vorliegt. <sup>2</sup> Im Rahmen der Studie wurden keine größeren Eingriffe durchgeführt. <sup>3</sup> Dargestellt sind die Daten für erwachsene Patienten aus B-LONG. Für Patienten aus Kids B-LONG liegen nur Daten eines einzelnen größeren Eingriffes vor. Zur Definition von kleineren und größeren Eingriffen siehe Tabelle 4-108. I. E.: Internationale Einheit				

Bei nahezu allen bewerteten größeren und kleineren Eingriffen während der Studien wurde die operative Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa vom Chirurgen / Prüfarzt als Exzellente oder Gut eingeschätzt, womit das Blutungsbild während des Eingriffes mit dem einer Person ohne Hämophilie vergleichbar oder nur minimal schlechter war. Zudem wurde im Median nur eine Injektion Eftrenonacog alfa zur Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt. Somit stellt Eftrenonacog alfa auch im Kontext des perioperativen Managements eine wirksame und effektive Behandlungsoption dar.

#### *Fazit zur Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Morbidity“*

Eftrenonacog alfa stellt ein hochwirksames FIX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit dar, das zum einen Patienten bei prophylaktischer Behandlung effektiv vor Blutungen schützt, zum anderen aber auch auftretende Blutungen schnell und zuverlässig stoppt. Dies kann sowohl mit objektiven Daten zu Blutungsraten und Behandlung von Blutungen als auch mit der subjektiven Bewertung durch die Patienten und Prüfarzte belegt werden. Gleichzeitig wird durch das verlängerte Dosierungsintervall die Behandlungsbelastung der Patienten gesenkt, womit sich die einfachere, aber dennoch wirksame, prophylaktische Therapie der Hämophilie B besser in den Alltag der Patienten integrieren lässt. Auch im Kontext des perioperativen Managements stellt Eftrenonacog alfa eine wirksame und effektive Behandlungsoption dar.

#### *Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“*

Im Rahmen der vorgestellten Studien wurden die Instrumente Haemo-QoL, Haem-A-QoL und CHO-KLAT zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt.

*Haem-A-QoL*

Tabelle 4-6: Veränderung des Haem-A-QoL nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline in Studie B-LONG

	Veränderung nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline			
	Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63		Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)
<b>B-LONG, FAS</b>				
Total Score	29	-6,99 (9,14)	15	-4,43 (4,97)
Körperliche Gesundheit	32	-16,64 (16,92)	17	-9,49 (16,70)
Wohlbefinden / Gefühle	32	-2,54 (21,64)	17	-2,94 (10,62)
Selbsteinschätzung	33	-9,85 (16,08)	17	-6,18 (10,68)
Sport und Freizeit	24	-13,85 (22,23)	12	-6,35 (21,58)
Arbeit und Schule	27	-3,47 (15,73)	15	-7,78 (16,30)
Bewältigung (Hämophilie)	34	-4,66 (26,29)	17	5,39 (29,60)
Behandlung	34	-5,11 (13,73)	17	-2,39 (11,46)
Zukunft	33	-6,52 (16,65)	16	-2,19 (11,54)
Familienplanung	19	-0,77 (12,96)	6	3,47 (15,96)
Partnerschaft und Sexualität	33	-0,51 (13,65)	15	-2,22 (22,15)
Eine Veränderung mit negativem Vorzeichen zeigt eine Verbesserung des jeweiligen Wertes im Studienverlauf an. FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-7: Veränderung des Haem-A-QoL nach 48 Monaten im Vergleich zu Baseline in Studie B-YOND

	n	Wert des Haem-A-QoL nach 48 Monaten MW (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline MW (SD)
<b>Studie B-YOND, Patienten <math>\geq</math> 17 Jahre aus B-LONG (N = 87)</b>			
Total Score	21	24,6 (15,79)	0,1 (9,23)
Körperliche Gesundheit	22	28,4 (25,09)	-1,1 (20,93)
Wohlbefinden / Gefühle	22	17,7 (24,98)	-2,2 (20,70)
Selbsteinschätzung	23	28,0 (21,74)	-3,8 (16,14)
Sport und Freizeit	18	43,2 (25,86)	1,8 (25,70)
Arbeit und Schule	20	15,9 (27,24)	-2,2 (27,68)
Bewältigung (Hämophilie)	23	13,4 (14,81)	-3,3 (21,58)
Behandlung	23	30,3 (18,23)	2,5 (14,37)



	n	Wert des Haem-A-QoL nach 48 Monaten MW (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline MW (SD)
Zukunft	23	29,6 (21,79)	-0,2 (14,26)
Familienplanung	15	9,9 (16,93)	-7,2 (14,08)
Partnerschaft und Sexualität	23	9,4 (18,34)	-1,1 (22,23)

Eine Veränderung mit negativem Vorzeichen zeigt eine Verbesserung des jeweiligen Wertes im Studienverlauf an.  
FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt;  
SD: Standardabweichung

Der Haem-A-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Studien B-LONG und B-YOND erhoben. Dabei zeigen Ergebnisse des Haem-A-QoL-Fragebogens in der Studie B-LONG sowohl im Total Score als auch über die unterschiedlichen Domänen, insbesondere „Körperliche Gesundheit“, „Selbsteinschätzung“ und „Sport und Freizeithinweg“, hinweg eine negative Änderung im Studienverlauf und somit eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Insbesondere für die Subscores „körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ sind in der Studie B-LONG deutliche Verbesserungen in der Lebensqualität durch die prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa im Studienverlauf erkennbar, die im Bereich einer klinisch relevanten Veränderung von 10 bis 15 Punkten liegen [6]. Dies gilt ebenfalls für den Total Score, der im Bereich einer klinisch relevanten Veränderung bei 5 bis 8,4 Punkten liegt [6]. Im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Publikation wurden die vorliegenden Daten zusätzlich in einer post hoc-Analyse untersucht und die einzelnen Items der Domänen „Körperliche Gesundheit“ sowie „Sport und Freizeit“ evaluiert [7]. Im Ergebnis zeigen sich Unterschiede in der Studie B-LONG, da im Vergleich zwischen Studienbeginn und Studienende signifikant weniger Patienten unter schmerzenden Gelenkschwellungen (64 % zu Studienbeginn vs. 44 % zu Studienende,  $p = 0,004$ ) bzw. schmerzenden Gelenken (44 % zu Studienbeginn vs. 28 % zu Studienende,  $p = 0,003$ ) leiden oder Schmerz bei Bewegungen verspüren (54 % zu Studienbeginn vs. 41 % zu Studienende,  $p = 0,026$ ). Zudem vermieden weniger Patienten zu Studienende die Teilnahme an kontaktreicheren Sportarten, wie Fußball (30 % zu Studienbeginn vs. 8 % zu Studienende,  $p = 0,002$ ), bzw. die allgemeine Teilnahme an Sport auf Grund der Hämophilie (47 % zu Studienbeginn vs. 27 % zu Studienende,  $p = 0,007$ ). Weiterhin hatten weniger Patienten Schwierigkeiten, längere Strecken zu gehen (63 % zu Studienbeginn vs. 43 % zu Studienende,  $p = 0,001$ ).

In der Studie B-YOND zeigt die Follow-up-Analyse der Patienten über eine Beobachtungsdauer von 48 Monaten nur unwesentliche Veränderungen des Haem-A-QoL. Dies belegt, dass die im Rahmen von B-LONG beobachteten Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über mehrere Jahre stabil gehalten werden können.

**CHO-KLAT**

Auswertungen des CHO-KLAT bei Patienten im Alter von  $\geq 5$  Jahren in den Studien Kids B-LONG und B-YOND zeigen keine wesentlichen Veränderungen im Studienverlauf. Das bereits zu Studienbeginn vorhandene hohe Maß an Lebensqualität konnte durch Eftrenonacog alfa über den gesamten Studienverlauf erhalten werden kann.

**Fazit zur Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“**

Eftrenonacog alfa ermöglicht Patienten eine wirksame und sichere Prophylaxe bei geringerer Behandlungsbelastung im Vergleich zu SHL-FIX-Präparaten. Dabei kann Eftrenonacog alfa die gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere im Hinblick auf körperliche Aktivitäten verbessern bzw. auf hohem Level erhalten. Demnach kann Eftrenonacog alfa einen wichtigen Beitrag leisten, die Erkrankung zu kontrollieren sowie die Behandlungsbelastung zu reduzieren und Patienten einen weitgehend normalen Alltag zu ermöglichen.

**Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Sicherheit“****Entwicklung von Inhibitoren**

Die Bildung von sog. Inhibitoren gegen zugeführte Gerinnungsfaktoren (Hemmkörper) ist eine schwerwiegende klinische Komplikation, die vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie B betrifft [8]. Inhibitoren können dafür sorgen, dass der substituierte Gerinnungsfaktor ganz oder teilweise unwirksam wird. Es ist daher essenziell, dass durch die Anwendung von FIX-Präparaten möglichst keine Inhibitoren ausgebildet werden.

Tabelle 4-8: Zusammenfassung zur Entwicklung von Inhibitoren in den dargestellten Studien

	<b>B-LONG</b> N = 121	<b>Kids</b> <b>B-LONG</b> N = 30	<b>B-YOND</b> N = 120	<b>PUPs</b> <b>B-LONG</b> N = 33
Patienten mit Inhibitoren	0	0	0	1
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0,00 [0,00; 3,00]	0,00 [0,00; 11,57]	-	3,03 [0,08; 15,76]
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) bei Patienten mit $\geq 50$ Expositionstagen [95 %-KI]	0,00 [0,00; 6,49] N = 55	0,00 [0,00; 14,25] N = 23	-	4,55 [0,12; 22,84] N = 22
Dargestellt sind jeweils die Gesamtraten der Studie über alle Behandlungsarme hinweg auf Basis des Safety-Analysis-Sets. KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße				

Innerhalb der Studien ist nur bei einem Patienten in der Studie PUPs B-LONG ein Inhibitor mit niedrigem Titer ( $\geq 0,6 - < 5$  B.E./ml) gemessen worden. Bei dem betroffenen Patienten trat nach zehn Behandlungen mit Eftrenonacog alfa zunächst eine allergische Überempfindlichkeit auf. Nach elf Expositionstagen (Exposure Days, ED) wurde der Patient positiv auf das

Vorliegen eines Inhibitors mit niedrigem Titer getestet. Der Patient brach die Studie im Folgenden ab.

Diese niedrige Rate an gemessenen Inhibitoren zeigt die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa. Dabei wurde Eftrenonacog alfa im Rahmen eines mit den Anforderungen der EMA abgestimmten [2-4], umfangreichen Studienprogramms evaluiert. Auch im Rahmen der vorliegenden Real-World-Beobachtungen aus verschiedenen Ländern und in diversen Patientenkollektiven wurden nur vereinzelte Fälle von Inhibitoren gemeldet.

#### *UE, SUE und Studienabbruch auf Grund von UE*

Tabelle 4-9: Zusammenfassung zu unerwünschten Ereignissen in den dargestellten Studien

	<b>B-LONG</b> N = 123 <sup>1</sup>	<b>Kids</b> <b>B-LONG</b> N = 30	<b>B-YOND</b> N = 120	<b>PUPs</b> <b>B-LONG</b> N = 28 <sup>2</sup>
Patienten mit mind. einem UE n (%)	94 (76,4)	26 (86,7)	110 (91,7)	27 (96,4)
Patienten mit mind. einem SUE n (%)	16 (13,0)	4 (13,3)	36 (30,0)	14 (50,0)
Studienabbruch auf Grund von UE n (%)	2 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)	1 (3,6)

<sup>1</sup> Inklusive Patienten in B-LONG, die nur im Rahmen einer Operation im Studienarm 4 an der Studie teilgenommen haben.  
<sup>2</sup> Dargestellt sind nur die Patienten mit prophylaktischer Behandlung.  
Dargestellt sind, sofern nicht anders spezifiziert, jeweils die Gesamtraten der Studie über alle Behandlungsarme hinweg auf Basis des Safety-Analysis-Sets  
KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Rahmen der Studien zu Eftrenonacog alfa traten keine Todesfälle auf. Insgesamt wurde Eftrenonacog alfa in allen Studien gut vertragen. Die Auswertung von UE und SUE nach SOC / PT zeigt das für eine solche Patientenkohorte erwartbare Muster an Ereignissen – so sind beispielsweise die meisten SUE bei Patienten in PUPs B-LONG (medianes Alter: 0,6 Jahre) den PT „Sturz“, „Kopfverletzung“, „Zentralvenenkatheter“ und „Schlechter venöser Zugang“ zugeordnet. Eine detaillierte Auswertung häufiger UE / SUE ist in den Abschnitten 4.3.2.3.3.14.4 und 4.3.2.3.3.14.5 zu finden. Auch die Analysen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wie z. B. schwere allergische Reaktionen und thrombotische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.14.7) zeigen nur wenige dokumentierte Ereignisse und bestätigen so die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa.

Ebenso verdeutlicht die sehr niedrige Anzahl von nur je 1 – 2 Patienten, welche die Studien auf Grund von UE abgebrochen haben, das gute Sicherheitsprofil sowie die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa.

#### *Fazit zu Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Sicherheit“*

Insgesamt stellt Eftrenonacog alfa eine wirksame und vor allem sichere und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten mit Hämophilie B dar. Die dokumentierten UE stimmen mit

den Erwartungen an die jeweilige Patientenpopulation (z. B. PT „Sturz“ bei Patienten < 2 Jahren) überein. UE wurden regelhaft vom Prüfarzt als „mild“ oder „moderat“ bewertet und standen mehrheitlich nicht mit der Gabe von Eftrenonacog alfa in Verbindung. Auch im Rahmen der detaillierten Analysen zu SUE, häufigen UE / SUE, AESI sowie Studienabbrüchen auf Grund von UE liegen keine Sicherheitssignale vor. Die Studien wurden nur von 0,8 – 3,6% der Patienten auf Grund von UE abgebrochen, Ursache waren hier meist Unfälle im Ausland ohne Verfügbarkeit der Studienmedikation. Im Rahmen des Studienprogramms zu Eftrenonacog alfa traten nur bei einem Patienten Inhibitoren auf, die einen niedrigen Titer ( $\geq 0,6 - < 5$  B.E./ml) aufwiesen. Das in den Studien von Eftrenonacog alfa dokumentierte Sicherheitsprofil konnte inzwischen in umfangreichen Real-World-Erhebungen bestätigt werden. Eftrenonacog alfa leistet daher einen wichtigen Beitrag zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B, indem es wirksam vor Blutungen schützt und dabei ein positives Sicherheitsprofil und eine sehr hohe Anwendungssicherheit aufweist.

### Pharmakokinetik (PK) von Eftrenonacog alfa

Tabelle 4-10: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa

	B-LONG		Kids B-LONG	
	12 – 17 Jahre N = 11	≥ 18 Jahre N = 109	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 13
AUC pro Dosis [I. E. ×h/dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	29,50 [25,13; 34,63]	32,44 [30,95; 34,00]	22,71 [20,32; 25,38]	28,53 [24,47; 33,27]
$t_{1/2}$ [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	82,22 [72,30; 93,50]	76,36 [73,04; 79,83]	66,49 [55,86; 79,14]	70,34 [60,95; 81,17]
Clearance [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	3,39 [2,89; 3,98]	3,08 [2,94; 3,23]	4,365 [3,901; 4,885]	3,505 [3,006; 4,087]
Volumen im Steady State [ml/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	316,8 [267,4; 375,5]	272,2 [258,3; 286,8]	365,1 [316,2; 421,6]	289,0 [236,7; 352,9]
Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	0,847 [0,677; 1,060]	0,964 [0,907; 1,025]	0,590 [0,515; 0,675]	0,717 [0,612; 0,841]
Zeit bis zu einem Wert von 1 % über Baseline [Tage]	11,224 [10,200; 12,350]		-	-
Alle Werte wurden über einen one-stage aPTT Clotting Assay und nicht-kompartimentelle Methoden ermittelt.				

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

	B-LONG		Kids B-LONG	
	12 – 17 Jahre N = 11	≥ 18 Jahre N = 109	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 13
AUC: Area Under the Curve; I. E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; t <sub>1/2</sub> : Halbwertszeit				

Tabelle 4-11: Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa

	B-LONG <sup>1</sup>	Kids B-LONG <sup>2</sup>	
	Sequential PK Subgroup, N = 22	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 9
<b>Ratios von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa<sup>1,2</sup></b>			
AUC pro Dosis [I. E. × h/dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	1,99 [1,82; 2,17] p < 0,001	2,455 [2,145; 2,797]	2,824 [2,547; 3,131]
t <sub>1/2</sub> [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	4,83 <sup>5</sup>	3,661 [3,142; 4,264]	3,705 [3,342; 4,106]
Clearance [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	0,50 [0,46; 0,55] p < 0,001	0,404 [0,350; 0,466]	0,354 [0,319; 0,393]
Volumen im Steady State [ml/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	1,21 [1,06; 1,38] p = 0,008	1,332 [1,245; 1,424]	1,133 [1,021; 1,259]
Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	0,97 [0,84; 1,12] p = 0,713	1,124 [0,969; 1,304]	1,286 [1,116; 1,482]
Zeit bis zu einem Wert von 1 % über Baseline [Tage]	2,21 [2,04; 2,39] p < 0,001	-	-
<sup>1</sup> B-LONG: Die p-Werte stammen aus einem ANOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung (Eftrenonacog alfa versus Nonacog alfa) und Patient. Ein zweiseitiges $\alpha$ von 5 % wurde als Indikator für statistische Signifikanz festgelegt. <sup>2</sup> Kids B-LONG: Ein PK-Profil von Nonacog alfa wurde erhoben, wenn dieses von Patienten vor Studienbeginn verwendet wurde. Patienten wurden nur in die Analyse eingeschlossen, wenn vollständige PK-Profile sowohl für Eftrenonacog alfa als auch für Nonacog alfa vorlagen. Alle Werte wurden über einen one-stage aPTT Clotting Assay und nicht-kompartimentelle Methoden ermittelt. AUC: Area Under the Curve; I. E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; t <sub>1/2</sub> : Halbwertszeit			

Eftrenonacog alfa wurde mit dem Ziel entwickelt, Patienten mit Hämophilie B ein Präparat zur Verfügung stellen zu können, mit dem bei längeren Dosierungsintervallen ein äquivalenter oder sogar besserer Schutz vor Blutungsereignissen gewährt als durch SHL-FIX-Präparate.

Im Rahmen der Studien B-LONG und Kids B-LONG wurden verschiedene Parameter zur Pharmakokinetik (PK) von Eftrenonacog alfa erhoben, um die diese im Rahmen von Phase-III-

<sup>5</sup> Das Ratio zwischen den Behandlungen im Studienbericht beträgt 2,43 [1,18; 3,68] mit einem p-Wert < 0,001. Dieses Ergebnis wurde auf Basis einer unkonventionell langen Probenahme für Nonacog alfa über 96 Stunden erhalten. Standardmäßig erfolgt die Probenahme für die Halbwertszeitbestimmung von Nonacog alfa über 48 Stunden. Auf dieser Basis wird für Nonacog alfa eine Halbwertszeit von 17 Stunden (statt 33,8 Stunden) gemessen. Die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa beträgt 82,1 h. Daraus ergibt sich eine Ratio von 4,83.

Studien zu belegen. Zusätzlich wurden bei ausgewählten Patienten in B-LONG vergleichende PK-Profile mit Nonacog alfa, einem SHL-rFIX, erhoben. Für Patienten in der Studie Kids B-LONG, die vor Studienbeginn Nonacog alfa verwendet haben wurde ebenfalls ein PK-Profil zum Vergleich erhoben. Die in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 gelisteten Parameter zur Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa zeigen die erreichten Verbesserungen sowie den Vergleich zu Nonacog alfa. So liegt die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa im Bereich von 66,5 – 82,2 Stunden. Im Vergleich zu Nonacog alfa, dessen Halbwertszeit im Bereich von 17 – 24 Stunden liegt, zeigt Eftrenonacog alfa somit eine 3,66 – 4,83fach verlängerte Halbwertszeit. Weiterhin wird ein Talspiegel, also der FIX-Plasmaspiegel, der vor der nächsten Injektion vorliegt, von 1 % der normalen FIX-Aktivität mit Eftrenonacog alfa erst nach 11,2 Tagen erreicht. Im Vergleich zu Nonacog alfa ist dies um den Faktor 2,2 langsamer. Bei der klinischen Bewertung von einem neuen FIX-Präparat handelt es sich dabei um einen besonders gelagerten Fall, bei dem die eigentlich bekannte Wirksamkeit in klinischen Studien verifiziert wird. Daher stellt die Analyse des pharmakokinetischen Profils eines neuen FIX-Präparats einen wichtigen Aspekt zum Nachweis einer Wirksamkeit dar [2-4].

#### *Plasmakonzentration von Eftrenonacog alfa*

Es zeigt sich weiterhin, dass im Plasma gemessene Talspiegel von EHL-rFIX zwar mit niedrigen ABR korrelieren, die Verteilung des FIX im extravaskulären Raum aber ebenso eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Blutungen zu spielen scheint [9, 10]. Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol erreichen auf Grund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften höhere Spiegel im Plasma, zeigen aber eine geringe extrazelluläre Verteilung. Im Gegensatz dazu verteilt sich Eftrenonacog alfa deutlich stärker im extravaskulären Raum<sup>6</sup> und zeigt dementsprechend niedrigere Plasmaspiegel. Dies liefert einen möglichen Hinweis, warum mit allen EHL-rFIX sehr niedrige Blutungsraten erreicht werden, obwohl sich die FIX-Plasmaspiegel vor der nächsten Injektion (sog. Talspiegel) nach gleicher Dosis deutlich unterscheiden können. So wurden für alle EHL-rFIX vergleichbar niedrige Blutungsraten von im Median 0 – 3 Blutungen im Jahr berichtet, während sich die Talspiegel im Mittel zwischen 1 – 27 % des Normalwertes bewegten [12, 16, 17]. Für EHL-rFIX sollten FIX-Plasmaspiegel daher immer in Verbindung mit den beobachteten Blutungsraten betrachtet werden, da die reine Betrachtung von FIX-Plasmaspiegeln auf Grund des unterschiedlichen Verteilungsvolumens nicht bzw. nur schwer vergleichbar ist. Eftrenonacog alfa zeigt dabei die niedrigsten Plasmaspiegel, da es zu großen Teilen die Blutgefäße verlässt und an Kollagen IV im extravaskulären Raum binden kann [18-22].

Das Eingangs genannte Ziel der Entwicklung eines wirksamen FIX-Präparats mit vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften konnte mit Eftrenonacog alfa somit eindeutig erreicht werden.

---

<sup>6</sup> Das Verteilungsvolumen von Eftrenonacog alfa beträgt ca. 303 ml/kg KG, der geschätzte Wert für rFIX liegt bei ca. 225 ml/kg KG [11-13]. Für die beiden anderen EHL-rFIX, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol, werden Verteilungsvolumen von 102 ml/kg KG bzw. 47 ml/kg KG berichtet [14, 15].

### ***Subgruppenanalysen***

Bei Eftrenonacog alfa handelt es sich um ein Orphan Drug mit entsprechenden Limitationen hinsichtlich der für Studien verfügbaren Patientenzahlen. In den Subgruppen wird daher regelhaft die geforderte Mindestanzahl von zehn Patienten in jeder resultierenden Subgruppe nicht erreicht. Im Rahmen des Dossiers wurden dennoch die im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen zu Blutungsraten und UE dargestellt. Dabei bestehen keine entgegengesetzten Effekte und es liegen auch keine relevanten Effektmodifikationen vor.

### ***Real-World-Beobachtungen***

Insgesamt bestätigen die diversen Real-World-Beobachtungen aus Deutschland, Europa und Amerika die unter klinischen Studienbedingungen gewonnenen Ergebnisse zu Eftrenonacog alfa. In Befragungen werden die Reduktion der Behandlungsbelastung, der Patientenwunsch sowie eine erhöhte Lebensqualität als häufigster Grund für den Wechsel auf Eftrenonacog alfa angegeben. Eftrenonacog alfa schützt wirksam vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Der Vergleich vor und nach Wechsel auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa zeigt dabei unter realen Bedingungen häufig eine deutliche Reduktion der allgemeinen jährlichen Blutungsraten sowie spontanen Blutungsepisoden. So lag z. B. die mediane ABR vor dem Wechsel auf Eftrenonacog alfa bei 15 niederländischen Patienten bei 3,5 und nach dem Wechsel bei 2,5 Blutungsepisoden pro Jahr [23, 24], in UK wurde bei 44 Patienten eine Reduktion der ABR von 4,5 auf 2,4 Blutungsepisoden pro Jahr erreicht [25]. In einigen Fällen wird bei diesen intraindividuellen Vergleichen der ABR auch statistische Signifikanz erreicht. So konnte die ABR bei 28 Patienten in Irland durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa signifikant von im Median 3,3 auf 1,8 gesenkt werden ( $p = 0,01$ ) [26], in den USA wurde bei 16 Patienten mit schwerer Hämophilie B ein signifikanter Rückgang der ABR von im Median 4,5 auf 1,1 Blutungsepisoden pro Jahr ( $p = 0,046$ ) berichtet [27].

Im Vergleich zum vorherigen Behandlungsregime (meist SHL-rFIX) wird dabei im Regelfall eine deutlich geringere Menge Eftrenonacog alfa zur prophylaktischen Behandlung benötigt, während das Dosierungsintervall verlängert werden kann. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur eine einzelne Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei vielfach auch Injektionsintervalle  $\geq 14$  Tagen erreicht werden können. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein gutes Sicherheitsprofil auf, ohne ungewöhnliche Signale und fast ohne Berichte der Entwicklung von Inhibitoren sowie einer hohen Anwendungssicherheit.

Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa wird im klinischen Alltag in Deutschland durch den beträchtlichen Versorgungsanteil sowohl innerhalb der Klasse der EHL-rFIX als auch im Kontext der insgesamt abgegebenen Menge FIX deutlich. Das Ziel der Entwicklung von Eftrenonacog alfa, Patienten mit Hämophilie B ein Präparat zur Verfügung stellen zu können, mit dem bei längeren Dosierungsintervallen und oftmals geringem Verbrauch ein äquivalenter oder sogar besserer Schutz vor Blutungsereignissen gewährt wird als durch SHL-FIX-Präparate, wurde eindeutig erreicht. Durch die längeren Dosierungsintervalle kann zudem

die Behandlungsbelastung der Patienten gesenkt werden. Eftrenonacog alfa leistet daher einen wichtigen Beitrag zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Mit den im vorliegenden Dossier dargestellten vier nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG) wird die beste verfügbare Evidenz zur Bewertung von Eftrenonacog alfa dargestellt, die in einem – in Einklang mit den regulatorischen Anforderungen stehenden – umfangreichen Studienprogramm gewonnen wurde. Zudem werden vorliegende Real-World-Beobachtungen deskriptiv beschrieben. In der Gesamtschau dieser Evidenz ist die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

Ein direkter oder indirekter Vergleich von Eftrenonacog alfa gegenüber rekombinanten FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Daher kann der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit – auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht belegt werden.

Auf Seiten des medizinischen Nutzens schützt Eftrenonacog alfa wirksam vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein gutes Sicherheitsprofil auf, ohne ungewöhnliche Signale und fast ohne Berichte der Entwicklung von Inhibitoren sowie einer hohen Anwendungssicherheit. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur eine Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei auch Injektionsintervalle  $\geq 14$  Tagen möglich sind. Im Vergleich zu SHL-rFIX-Präparaten wird dabei zumeist eine deutlich geringere Dosis FIX zur prophylaktischen Behandlung benötigt. Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa im klinischen Alltag wird durch den hohen Versorgungsanteil in Deutschland deutlich. Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu SHL-FIX-Präparaten. Gegenüber Faktor-IX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit, die aufgrund der verfügbaren, klar überlegenen Halbwertszeit-verlängerten Therapieoptionen heutzutage nicht mehr als zVT anzusehen sind, liegt in der Gesamtschau aller Evidenz ein deutlicher Vorteil vor, der einen Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa von nicht quantifizierbarem Ausmaß rechtfertigt.



## 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.*

Hämophilie B ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der aufgrund des Mangels oder Fehlens von Gerinnungsfaktoren das Blut der Betroffenen nicht normal gerinnt [28, 29]. Bei Hämophilie B bedingt eine Mutation auf dem X-Chromosom in der Leber eine Synthesestörung des Faktors IX (FIX), welcher als Konsequenz bei den Patienten fehlt oder nur vermindert vorhanden ist [30]. Hämophilie manifestiert sich vor allem durch spontan und traumatisch auftretende Blutungen, die bei inadäquater Behandlung schmerzhaft sind und dauerhafte Schäden nach sich ziehen können [28]. Die Blutungsneigung besteht lebenslang. Neben dem Risiko von potentiell lebensbedrohlichen oder tödlichen Blutungsereignissen wirkt sich Hämophilie auch auf viele andere Bereiche im Leben der Patienten aus. So können akute oder chronische Schmerzen, Arthropathien und psychosoziale Stressfaktoren einen signifikanten negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität betroffener Patienten haben [31-36].

## Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers umfasst die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien erhoben wurden, gezeigt werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B bei allen Altersgruppen stellen dabei, wie in Modul 3A dargelegt, rekombinante Faktor IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-rFIX) dar. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit die Wirkstoffen Nonacog beta pegol und Albutrepenonacog alfa.

### 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.*

### Selektionskriterien zur Suche nach geeigneten Studien mit Eftrenonacog alfa

Zur Identifikation von Studien mit Eftrenonacog alfa, die zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind werden die folgenden Kriterien herangezogen:

Tabelle 4-12: Definierte Kriterien zur Suche nach Studien für Eftrenonacog alfa

	E	Einschlusskriterium	A	Ausschlusskriterium
Population	E1	Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B, die einer Substitution mit Faktor-IX bedürfen	A1	Population nicht wie unter E1 definiert
Intervention	E2	Prophylaktische Behandlung oder Bedarfsbehandlung mit Eftrenonacog alfa in der	A2	Intervention nicht wie unter E2 definiert

	<b>E</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>A</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
		zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation [1]		
Komparator	E3	Prophylaktische Behandlung oder Bedarfsbehandlung mit EHL-rFIX	A3	Komparator nicht wie unter E3 definiert
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit	A4	Studie enthält keinen patientenrelevanten Endpunkt
Studientyp	E5	RCT	A5	Keine RCT
Behandlungsdauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	Studiendauer kürzer als unter E6 definiert
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister verfügbar	A7	Kein(e) Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar
EHL-rFIX: Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie				

## Begründung der gewählten Einschlusskriterien

### Population

Das gewählte Einschlusskriterium ergibt sich aus der Fachinformation von Eftrenonacog alfa. Demnach wird nach Evidenz zur „*Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)*“ gesucht, wobei „*ALPROLIX [...] bei allen Altersgruppen angewendet werden [kann]*“ [1].

### Intervention

Das gewählte Einschlusskriterium zur Intervention, einschließlich der zugelassenen Dosierung, ergibt sich aus der Fachinformation von Eftrenonacog alfa. Demnach gilt für die prophylaktische Behandlung:

„*Bei der Langzeitprophylaxe gegen Blutungen sind die empfohlenen Behandlungsregimes zu Beginn entweder:*

- *50 I. E./kg einmal wöchentlich, wobei die Dosis an das Ansprechen des Patienten angepasst wird, oder*
- *100 I. E./kg einmal alle 10 Tage, wobei das Dosierungsintervall an das Ansprechen des Patienten angepasst wird. Einige Patienten, die mit einem Behandlungsregime mit 10-tägigem Intervall gut eingestellt sind, können möglicherweise in einem Intervall von 14 oder mehr Tagen behandelt werden*

*Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 I. E./kg.*

„Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder häufigere Gaben notwendig sein. Die empfohlene Anfangsdosis ist 50 – 60 I. E./kg alle 7 Tage. Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.“ [1]

Für die Bedarfsbehandlung führt die Fachinformation aus:

„Die Berechnung der benötigten Dosis an rekombinatem Faktor-IX-Fc [= Eftrenonacog alfa] basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 Internationale Einheit (I. E.) Faktor IX pro kg Körpergewicht die Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 1 % der normalen Aktivität (I. E./dl) erhöht. Die benötigte Dosis wird nachfolgender Formel berechnet:

*Erforderliche Einheiten*

$$= \text{Körpergewicht (kg)} * \text{erwünschter Faktor-IX-Anstieg (\%)} \text{ (I. E./dl)}$$
$$* [\text{reziproke beobachtete Recovery (I. E./kg pro I. E./dl)}]$$

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Ist zur Kontrolle der Blutung eine wiederholte Dosierung erforderlich, sollte die verlängerte Halbwertszeit von ALPROLIX berücksichtigt werden [...] Es ist nicht zu erwarten, dass die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Aktivität verzögert ist.“ [1]

Zudem gibt die Fachinformation in Tabelle 1 Richtwerte für die Dosierung bei Blutungsepisoden und operativen Eingriffen an [1].

### **Komparator**

Das gewählte Einschlusskriterium bezüglich des Komparators ergibt sich aus der in Modul 3A definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die jeweilige Dosierung muss in Übereinstimmung mit der Fachinformation stehen.

### **Endpunkte**

Hinweise zur Patientenrelevanz von Endpunkten können früheren Bewertungsverfahren des G-BA in den Anwendungsgebieten der Hämophilie A und Hämophilie B sowie etablierten und validierten Studienendpunkten im Kontext der Hämophile entnommen werden.

### **Studientyp**

Zum Nachweis eines Zusatznutzens erscheinen nur randomisierte, kontrollierte Studien geeignet, da nur diese eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit aufweisen.

### **Behandlungsdauer**

Die Behandlung von Hämophilie besteht aus zwei zeitlichen Komponenten. So sollen zum einen durch Prophylaxe langfristig möglichst viele / alle auftretenden (Spontan)Blutungen verhindert werden. Zum anderen müssen verletzungsbedingte, traumatische Blutungen oder dennoch auftretende Spontanblutungen (Durchbruchblutungen) möglichst schnell zum Stillstand gebracht werden. Für Patienten ist daher sowohl die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit als auch ein schneller und effektiver Wirkungseffekt relevant. Zur Ableitung eines

Zusatznutzens stellt jedoch die von der EMA geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen Behandlung zur Untersuchung der Wirksamkeit bei Langzeitprophylaxe ein adäquates Einschlusskriterium dar [4].

### **Publikationstyp**

Nur Studien mit ausführlicher Darstellung von Ergebnissen und der verwendeten Methodik lassen eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa zu. Kongressposter oder Abstracts werden als nicht valide zur formalen Bewertung angesehen.

## **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.*

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE sowie der Cochrane Library ohne Einschränkungen durch Filter am 05.05.2023 vorgenommen. Die Fokussierung auf RCT erfolgte am Ende der jeweiligen Suchstrategie – für EMBASE und MEDLINE mit Hilfe des von Wong publizierten Filters [37]. Die Suchstrategien sind, wie gefordert, im Anhang 4-A dokumentiert, während die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt sind.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmen 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 systematische Suche in Studienregistern wurde am 04.05.2023 in den Registern [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ohne Einschränkung durch Filter vorgenommen. Die Suchstrategien sind, wie gefordert, im Anhang 4-B dokumentiert, während die Ergebnisse in 4.3.1.1.3 dargestellt sind.

Abschließend wurde in den weiteren Datenbanken Clinical Data der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, ehemals AMIS) gesucht, wobei verschiedene Bezeichnungen der Intervention (Eftrenonacog alfa, ALPROLIX, BIIB029 und rFIXFc) als Suchbegriffe verwendet wurden.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>7</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Da es sich beim vorliegenden Dossier um eine Neubewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze handelt, existiert bereits ein Bewertungsverfahren aus dem Jahr 2016, dessen Dokumente auf der Website des G-BA veröffentlicht sind (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-233). Neben diesem früheren Verfahren wurde eine zusätzliche Suche nach Eftrenonacog alfa auf der Website des G-BA am 05.05.2023 durchgeführt. Dabei wurden die Intervention (Eftrenonacog alfa, ALPROLIX, BIIB029 und rFIXFc) sowie die Studienbezeichnungen (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND, PUPs B-LONG) als Suchbegriffe verwendet.

---

<sup>7</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796



#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Für die Selektion relevanter Treffer wurden die Ergebnisse der Recherchen (bibliographische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern) unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der unter 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz überprüft. Dabei wurden Treffer zunächst auf Basis des Titels bzw. Abstracts analysiert, die Sichtung des Volltextes erfolgte in Fällen, in denen dabei kein eindeutiger Ein- oder Ausschluss festgelegt werden konnte. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben.

#### 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.*

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und in Übereinstimmung mit den allgemeinen Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurde in einem ersten Schritt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Anschließend erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte. Die zugehörigen Bewertungsbögen dieser Einstufungen sind in Anhang 4-F zu finden, wobei Kurzfassungen zudem – wie gefordert – zusätzlich vor den jeweiligen Studienergebnissen des jeweiligen Endpunkts in Abschnitt 4.3.2.3 gelistet sind.

## 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)<sup>8</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>9</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>10</sup> 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.*

Das Design und die Methodik der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 eingeschlossenen Studien wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E beschrieben. Dabei wurde keine Unterscheidung zwischen RCT und anderen Studien gemacht. Sowohl das TREND- als auch das STROBE-Statement basieren auf dem CONSORT-Statement mit Adaptionen für epidemiologische Beobachtungsstudien bzw. nicht randomisierte Interventionsstudien (mit Kontrollgruppe). Diese Adaptionen sind für nicht randomisierte, unkontrollierte Studien, wie diese im vorliegenden Anwendungsgebiet (Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B) in der Regel vorliegen, nicht passend, ebenso wenig wie die geforderten Angaben zur Randomisierung im CONSORT-Statement. Ausgehend von diesen Betrachtungen wurde die Darstellung der Studiendesigns mit Hilfe der CONSORT-Statements als praktikabler und geeigneter Ansatz gewählt.

Die Beschreibung der Methodik und des Designs der Studien in einer strukturierten übersichtlichen Form erlaubt eine Beurteilung, ob das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation klar definiert waren und ob es wesentliche methodische Änderungen im Verlauf der Studie gab (Items 2b – 6). Des Weiteren werden für eine adäquate Bewertung des Verzerrungspotenzials folgende Aspekte übersichtlich dargestellt: Die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen

---

<sup>8</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

Analysemethoden (Items 7 – 12). Die Darstellung nach CONSORT enthält weiterhin Angaben zur Anzahl der geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Studienteilnehmern, sowie zu Studienabbrüchen, zu relevanten Patientencharakteristika und eine grafische Darstellung des Patientenflusses (Items 13 – 14b).

#### 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**

Zu allen relevanten Studien werden zunächst die Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulation angegeben. Diese umfassen demografische und krankheitsspezifische Informationen sowie die medizinische Vorgeschichte, wobei, sofern vorhanden, die folgenden Charakteristika berücksichtigt werden.

##### Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter (in Kategorien)
- Gewicht / BMI (deskriptiv)
- Faktoraktivität zu Baseline (in Kategorien)

- Anzahl an Blutungen in den zwölf Monaten vor Studieneintritt (in Kategorien und deskriptiv)
- Ethnische Gruppe (in Kategorien)
- Region (in Kategorien)
- Behandlungsregime vor Studieneintritt (in Kategorien)
- HIV/HCV-Status bei Studieneintritt (in Kategorien)
- Anzahl vorhandener Zielgelenke bei Studieneintritt (in Kategorien und deskriptiv)

Diese werden deskriptiv dargestellt und tabellarisch zusammengefasst, wobei Mittelwerte, Standardabweichung sowie bei Bedarf prozentuale Angaben, Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum angegeben werden.

### Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind Nutzen und Zusatznutzen einer Intervention als patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität zu bewerten. Dementsprechend werden die herangezogenen Endpunkte differenziert nach patientenrelevanten Nutzendimensionen „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ dargestellt.

Die Patientenrelevanz von Endpunkten ergibt sich dabei zum einen aus früheren Verfahren des G-BA im Kontext der Hämophilie (A und B) (z. B. [38-42]) sowie regulatorischen Anforderungen der EMA [3, 4] zur Zulassung neuer FIX-Präparate. Eine Übersicht ist in Tabelle 4-13 zusammengefasst.

Tabelle 4-13: Patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet Hämophilie B

Nutzendimension	Endpunkte
<b>Mortalität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Studie aufgetretene Todesfälle (wird im Rahmen der unerwünschten Ereignisse untersucht)</li> </ul>
<b>Morbidität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annualisierte Blutungsraten</li> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa durch den Patienten bzw. Betreuer</li> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa durch den Prüfarzt</li> <li>• Anzahl der Injektionen und Dosis, die benötigt werden, um Blutungsepisoden zu beenden</li> <li>• Zeit von der letzten Injektion bis zur Blutungsepisode / Zeit zwischen Blutungsepisoden</li> <li>• Aktivitätsveränderungen des Patienten (Änderungen in der körperlichen Aktivität)</li> </ul>

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D-Youth-VAS)</li> <li>• Zusätzliche Analysen Surgery Subgroup</li> <li>• Bewertung der operativen Prophylaxe auf einer Vier-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des operativen Eingriffs benötigt wurden</li> </ul>
<b>Lebensqualität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)</li> <li>• Haemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)</li> <li>• Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)</li> </ul>
<b>Sicherheit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbrüche auf Grund von UE</li> <li>• Entwicklung von Inhibitoren (neutralisierende Antikörper, Hemmkörpern)</li> </ul>
<b>Ergänzende Informationen zur Fragestellung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die folgenden Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant, stellen jedoch wichtige supportive Ergebnisse dar, um die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Gesamtschau bewerten zu können:</li> <li>• Eftrenonacog alfa-Verbrauch pro Patient und Jahr</li> <li>• Dosis und Dosierungsintervall bei der prophylaktischen Behandlung</li> <li>• Zeit von der letzten Injektion bis zur Blutungsepisode</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter</li> </ul>

## Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

### *Mortalität*

#### *Patientenrelevanz*

Todesfälle stellen grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Hämophilie ist durch das Blutungsrisiko höher als das entsprechende Risiko von gesunden Personen. Dabei spielt auch noch die erhöhte Mortalität durch eine frühere Pathogenübertragung und eine resultierende chronische Hepatitis- oder HIV-Infektion bei Patienten mit Hämophilie eine entscheidende Rolle (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2). Der HIV / HCV-Status ist als Baseline-Charakteristikum bei der Beschreibung der Patientengruppe erfasst, was bei Auftreten von Todesfällen eine Bewertung des potenziellen kausalen Zusammenhangs erlaubt.

Die Patienten sind innerhalb klinischer Studien jedoch gut eingestellt und zeigen regelhaft eine hohe Therapieadhärenz, so dass das Risiko einer fatalen Blutung auf ein Minimum reduziert ist. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben ist daher unter den gegebenen Studienbedingungen und dem relativ gesehen kurzen Zeitraum gering.

### *Operationalisierung*

Die Operationalisierung des Endpunktes „Mortalität“, als Tod jeglicher Ursache, erfolgt in der Nutzendimension „Sicherheit“ im Rahmen der unerwünschten Ereignisse.

### *Validität*

Das Erfassen und Auswerten von Todesfällen stellen einen objektiv messbaren Endpunkt dar, der in nahezu allen klinischen Studien dokumentiert wird.

### ***Morbidität***

#### *Blutungsraten*

#### Patientenrelevanz

Durch die genetisch bedingte Gerinnungsstörung können bei Patienten mit Hämophilie (A und B) Spontanblutungen auftreten, die sich klinisch als Hämatome, Muskel- und Gelenkblutungen manifestieren. Zudem kann es bei kleinsten Verletzungen und Traumata zu schweren Blutungen kommen [29]. Blutungen jeder Art können bei Patienten mit Hämophilie B infolge der gestörten Blutgerinnung zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Im schlimmsten Fall kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen [36, 43].

Spontane Blutungen sind schmerzhaft und führen zu einer Funktionsbeeinträchtigung von z. B. Muskeln und Gelenken (abhängig vom Ort der Blutung). Blutungen, auch subklinische Blutungen, können zu einer dauerhaften Schädigung der Gelenke führen, welche mit Synovitis und progressiver Knorpel- und Knochendestruktion (Hämophiliearthropathie) einhergehen [36, 44]. Insbesondere Gelenkerkrankungen als Folge der Hämophilie B sind mit einer erhöhten Morbidität verbunden [45, 46].

Gemäß der deutschen und internationalen Leitlinie zur Behandlung von Hämophilie B stellt die Verhütung von Blutungen ein zentrales Ziel der Therapie dar [44, 47]. Analysen von Häufigkeit und Schwere von Blutungsepisoden stellen daher, wie auch vom G-BA in diversen Verfahren (z. B. [40, 41]) bestätigt wurde, einen der zentralen patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet der Hämophilie dar.

#### Operationalisierung

In den vorliegenden Studien (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG) erfolgte die Erhebung der Blutungsepisoden durch den Patienten selbst. Blutungsepisoden wurden in einem elektronischen Patiententagebuch (Electronic Patient Diary, EPD) dokumentiert, dessen Einträge zur Auswertung herangezogen wurden. Die Klassifikation nach Art der Blutung (traumatisch, spontan oder mit unbekannter Ursache) sowie Ort der Blutung (Gelenk, weiches Gewebe, innenliegend, Muskel, Haut/Mukosa) wurde durch den Patienten vorgenommen, wobei Rücksprachen mit dem Prüfarzt möglich waren. Blutungsepisoden im Rahmen / mit Folge einer stationären Behandlung des Patienten wurden direkt vom Prüfarzt in der elektronischen Case Report Form (eCRF) dokumentiert.

Dabei begann eine Blutungsepisode bei den ersten Anzeichen einer Blutung und endete 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung. Alle Blutungen, die während dieses Zeitraumes an dem gleichen Ort auftraten, wurden als eine einzelne Blutungsepisode gezählt. Jede Behandlung einer Blutungsepisode nach diesen 72 Stunden wurde als neue Blutungsepisode angesehen. Blutungen an unterschiedlichen Orten, auch während einer Blutungsepisode, wurden separat gezählt, unabhängig von dem Zeitpunkt der letzten Injektion von Eftrenonacog alfa. Zur Standardisierung verschiedener Beobachtungszeiten wurden annualisierte Blutungsraten (ABR) berechnet:

$$\text{ABR} = \frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} * 365,25 \text{ je Patient}$$

Die Wirksamkeitsperiode beginnt in den Studien dabei für Patienten mit prophylaktischer Behandlung zum Zeitpunkt der ersten prophylaktischen Injektion Eftrenonacog alfa nach Abschluss der Bestimmung der patientenindividuellen Pharmakokinetik. Die Wirksamkeitsperiode eines Patienten endete mit Gabe der letzten Dosis Eftrenonacog alfa im Rahmen der Studie. Für Patienten mit Bedarfsbehandlung begann die Wirksamkeitsperiode in den Studien nach Abschluss der Bestimmung der patientenindividuellen Pharmakokinetik und endete am Tag des letzten Kontakts oder dem Datum des letzten Tagebucheintrags.

Dazwischen konnte die Wirksamkeitsperiode für alle Patienten im Rahmen von Operationen für den Zeitraum des perioperativen Managements unterbrochen werden, die Auswertung von Ereignissen in diesem Zeitraum erfolgte im Rahmen der Surgery Subgroup. In der Studie B-LONG wurde bei einigen Patienten das PK-Profil von Eftrenonacog alfa nach 26 Wochen erneut bestimmt (Sequential PK-Subgroup) – dieser Zeitraum wurde ebenfalls nicht für die Wirksamkeitsperiode der entsprechenden Patienten berücksichtigt.

Bei der Dokumentation wurde die Art einer Blutung je nach Ursache unterschieden. Dabei wurde die Klassifikation zunächst, nach entsprechender Einweisung, durch den Patienten vorgenommen und im Rahmen der regelmäßigen Visiten durch den Prüfarzt validiert:

- Spontane Blutungsepisoden wurden definiert als Blutungen, die ohne einen auslösenden Faktor auftraten. Unter auslösende Faktoren fallen z. B. ein offensichtliches Trauma und der Blutung vorhergehende, anstrengende Aktivität oder Überanstrengung.
- Traumatische Blutungsepisoden wurden definiert als solche, denen ein bestimmter Blutungsgrund zugeordnet werden konnte. Darunter fallen z. B. Blutungen nach anstrengenden Übungen / Bewegungen und Blutungen mit äußeren Verletzungen.
- Blutungen bei Patienten, die sich während der Studienphase in der Surgery Subgroup befanden, wurden im perioperativen Zeitraum für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Dossiers werden für den Endpunkt „Blutungsraten“ folgende Auswertungen dargestellt:

- Annualisierte Blutungsraten und Anzahl der Blutungsepisoden



- Annualisierte Blutungsraten vor Studienbeginn (retrospektive Erhebung auf Grundlage von Patientenangaben) und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn
- Annualisierte Blutungsraten nach der Art und Ort der Blutung

### Validität

Das Erfassen von Blutungsereignissen sowie deren Behandlung in elektronischen Patiententagebüchern und / oder Aufzeichnungen des Studienzentrums gehört zum grundlegenden Therapiestandard bei der Behandlung von Hämophilie. Insbesondere im Rahmen von klinischen Studien ist von einer validen Erfassung auszugehen.

### *Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung („Assessment of Response to Treatment“)*

#### Patientenrelevanz

Blutungen und Schmerzen, die mit einer akuten Blutungsepisode einhergehen, sind ein für den Patienten direkt spürbares klinisches Ereignis. Die Dauer dieses Ereignisses, Intensität der Schmerzen sowie die Geschwindigkeit, mit der diese gelindert oder aufgehoben werden können, ist daher von direkter Patientenrelevanz.

Die ereignisbezogene und globale Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung ist daher ein wichtiger Aspekt in der Behandlung von Patienten, insbesondere wenn eine lebenslange Therapie notwendig ist. Dabei kann Therapiezufriedenheit mit einer erhöhten Therapieadhärenz verbunden sein. Dieses wiederum unterstützt eine konsequente Umsetzung der Therapie, die gerade Patienten mit einem prophylaktischen Dosierungsregime helfen kann, weitere Langzeitschäden zu vermeiden [48].

Aus Sicht der EMA handelt es sich daher beim Ansprechen auf die Behandlung um einen klinischen Endpunkt mit direkter Patientenrelevanz. Dabei soll sowohl die Einschätzung des Patienten als auch die Einschätzung des Prüfarztes – vor allem im Kontext von Operationen – im Rahmen von Studien erhoben werden [3].

#### Operationalisierung

Die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten selbst berücksichtigte die Geschwindigkeit des Behandlungserfolgs sowie Schmerzlinderung und erfolgte anhand der folgenden Vier-Punkte-Skala. Bei schweren Blutungen, die eine Behandlung im Krankenhaus oder einer entsprechenden Einrichtung notwendig machten, konnte die Beurteilung durch den jeweiligen, behandelnden Prüfarzt erfolgen.

- Exzellent: Sofortige Schmerzlinderung und / oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr acht Stunden nach der Injektion.

- Gut: Definitive Schmerzlinderung und / oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr acht Stunden nach der Injektion, ggf. wird eine weitere Injektion nach 24 bis 48 Stunden für eine komplette Überwindung der Blutungsepisode benötigt.
- Moderat: Wahrscheinlicher oder geringer vorteilhafter Effekt innerhalb von acht Stunden nach der Injektion, es wird mehr als eine Injektion benötigt, um die Blutung zu stillen.
- Kein Ansprechen: Keine Verbesserung oder der Zustand verschlechtert sich innerhalb von ungefähr acht Stunden nach der Injektion.

Die jeweilige Beurteilung wurde vom Patienten selbst im EPD festgehalten. Der Eintrag erfolgte 8 – 12 Stunden nach der Injektion von Eftrenonacog alfa zur Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode. Der Eintrag wurde nachgeholt, falls in diesem Zeitraum keine Berichterstattung möglich war, z. B. weil der Patient geschlafen hat. Bei der Befragung des Patienten wurde das jeweilige Dosierungsregime berücksichtigt.

Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung des allgemeinen Ansprechens auf die Therapie mit Eftrenonacog alfa durch den Prüfarzt. Diese wurde im Rahmen der regelmäßigen Visiten auf Basis der Daten im EPD und Aussagen des Patienten unter Verwendung der folgenden Vier-Punkte-Skala vorgenommen:

- Exzellent: Blutungsepisoden sprachen auf weniger oder eine äquivalente Anzahl an Injektionen als üblich an oder auf eine geringere oder äquivalente Dosis an Eftrenonacog alfa oder die Rate an Durchbruchsblutungen während der Prophylaxe war geringer oder entsprechend den üblichen Beobachtungen.
- Effektiv: Die meisten der Blutungsepisoden sprachen auf die gleiche Anzahl Injektionen und vergleichbare Dosierung wie üblicherweise beobachtet an, aber einige Blutungsepisoden benötigten auch mehr Injektionen oder höhere Dosierungen oder es gab einen geringen Anstieg der Anzahl an Durchbruchsblutungen.
- Teilweise effektiv: Blutungsepisoden benötigten oft mehr Injektionen und / oder höhere Dosierungen als erwartet oder eine adäquate Verhinderung von Durchbruchsblutungen unter Prophylaxe benötigte häufigere Injektionen und / oder höhere Dosierungen als erwartet.
- Nicht effektiv: Generelles Versagen in der Kontrolle der Hämostase oder die Kontrolle der Hämostase benötigte die Anwendung zusätzlicher Arzneimittel.

Die Darstellung des Ansprechens auf die Behandlung erfolgte in allen Studien in Bezug auf Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode insgesamt und in Bezug auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode.

Im Dossier werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung von spontanen und traumatischen Blutungsepisoden bei Injektion von Eftrenonacog alfa

- Bewertung des allgemeinen Ansprechens des Patienten auf die Therapie mit Eftrenonacog alfa durch den Prüfarzt

### Validität

Die Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung bei Blutungsereignissen mittels einer Vier-Punkte-Skala ist gängige Praxis bei Studien im Anwendungsgebiet der Hämophilie und folgt den Leitlinienempfehlungen der EMA [3, 4]. Daher ist von einer hohen Validität auszugehen.

*Dosis und Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden*

### Patientenrelevanz

Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B können durch die Substitution von FIX gestoppt werden. Dafür wird eine ausreichend hohe FIX-Aktivität benötigt, unter Umständen ist auch eine Nachdosierung notwendig, um die jeweilige Blutungsepisode zu beenden [36]. Die Anzahl der Injektionen und Dosierung des FIX-Präparates stellen daher wichtige Kenngrößen der Therapie dar und lassen Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Wirkdauer des FIX-Präparates zu [3, 47].

Die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des FIX-Präparates zur Behandlung einer Blutungsepisode sind daher von unmittelbarer Patientenrelevanz. Eine schnelle Beendigung der Blutungsepisoden geht mit einer Reduktion der Morbidität, einer Erhöhung der Lebensqualität und mit einer besseren Therapiesicherheit einher. Daher sind die Anzahl der Injektionen und die Dosierung zur Behandlung einer Blutungsepisode auch in der EMA-Leitlinie als klinische Effektivitätsparameter anerkannt [3].

### Operationalisierung

In den vorliegenden Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG wurden Anzahl und Dosierung der Injektionen von Eftrenonacog alfa pro Patient und pro Blutungsepisode erfasst. Diese wurden zum einen durch den Patienten selbst im EPD dokumentiert und zum anderen vom Prüfarzt mit der eCRF abgeglichen. Zusätzlich wurde die Gesamtdosis (I. E./kg KG) je Patient und Blutungsepisode dokumentiert, die zur Beendigung der Episode benötigt wurde. Für diesen Endpunkt wurden nur Patienten mit mindestens einer Blutung berücksichtigt.

Im Dossier werden die nachfolgenden Auswertungen des Endpunktes für die Bewertung herangezogen:

- Anzahl der Injektionen des FIX-Präparates, die benötigt werden, um Blutungsepisoden zu beenden

- Dosierung des FIX-Präparates (Dosis pro Injektion sowie Gesamtdosis), die benötigt wird, um Blutungsepisoden zu beenden

### Validität

Das Erfassen von Blutungsereignissen sowie deren Behandlung in elektronischen Patiententagebüchern und / oder Aufzeichnungen des Studienzentrums gehört zum grundlegenden Therapiestandard bei der Behandlung von Hämophilie. Insbesondere im Rahmen von klinischen Studien ist von einer validen Erfassung auszugehen.

### *Aktivitätsveränderungen des Patienten*

#### Patientenrelevanz

Der Erhalt der Mobilität und damit gleichbleibende physische Aktivität ist ein wesentliches Ziel bei der Therapie der Hämophilie B [47]. Dadurch sollen auf der einen Seite eine hohe Lebensqualität des Patienten erhalten bleiben und auf der anderen Seite weitere Folgeschäden vermieden werden [36, 49, 50]. Die „*Integration des Hämophilen in ein normales Leben*“ ist ein übergeordnetes Ziel in der Therapie der Hämophilie [47, 51]. Ein wesentlicher Aspekt dieser Integration ist auch die körperliche Aktivität des Patienten. Zudem können mit der Bestimmung der Aktivitätsveränderung Hinweise auf Komorbiditäten (z. B. hämophile Arthropathie) erhalten werden [46]. So führen Schmerzen und eingeschränkte Mobilität infolge von Einblutungen in Gelenke und Muskeln zu einem Rückzug aus dem sozialen Leben und letztlich zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität [36, 46, 49, 52]. Zudem kann sich durch die verminderte physische Aktivität im Krankheitsverlauf eine Osteoporose manifestieren [46, 53]. Daher ist die Bestimmung der Aktivitätsveränderungen des Patienten unmittelbar patientenrelevant.

#### Operationalisierung

Die Änderung in der körperlichen Aktivität wurde in den Studien B-LONG und Kids B-LONG erhoben. Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte wurden im Rahmen der geplanten Visiten um eine Einschätzung gebeten, wie sich die körperliche Aktivität des Patienten / Kindes im Vergleich zur letzten Visite verändert hat. Dabei waren folgende Antworten möglich:

- Der Patient ist körperlich aktiver, also mehr oder intensivere Aktivität als bei der vorhergegangenen Visite.
- Der Patient ist körperlich weniger aktiv, also weniger oder weniger intensive Aktivität als bei der vorhergegangenen Visite.
- Der Patient ist im Vergleich zum Zeitraum vor der vorhergegangenen Visite körperlich gleich aktiv.

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- Aktivitätsveränderungen des Patienten

### Validität

Da die Einschätzung der Aktivitätsveränderung relativ zur letzten Visite getroffen wird, ist die Validität insgesamt eingeschränkt. Dennoch können Tendenzen und Hinweise zur körperlichen Aktivität des Patienten abgeleitet werden.

### *Visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions Youth (EQ-5D-Y)*

#### Patientenrelevanz

Der EQ-5D-Y ist ein von EQ-5D [54] abgeleiteter Patientenfragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes [55], dessen Fragen sprachlich an die Altersklasse 7 – 12 Jahre angepasst sind [56].

Auf der VAS wird der allgemeine, aktuelle Gesundheitszustand durch den Patienten auf einer Skala von 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bewertet. Diese Operationalisierung ist als valide und patientenrelevant anzusehen und wurde bereits in zahlreichen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung vom G-BA anerkannt.

#### Operationalisierung

In den vorliegenden Studien Kids B-LONG und B-YOND wurde der Fragebogen im Rahmen der regelmäßigen Visiten erhoben. Im Dossier werden die nachfolgenden Auswertungen des Endpunktes für die Bewertung herangezogen:

- Änderung der EQ-5D-Y VAS im Vergleich zu Baseline

### Validität

Die VAS des EQ-5D wird in vielen klinischen Studien erhoben, häufig im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegt und wurde vom G-BA in zahlreichen Verfahren herangezogen. Da es sich beim EQ-5D-Y ebenfalls um einen validierten Fragebogen handelt, ist analog von einer hohen Validität auszugehen.

### *Perioperatives Management mit Eftrenonacog alfa*

#### Patientenrelevanz

Insbesondere operative Eingriffe sind aufgrund der gestörten Blutgerinnung für Patienten mit Hämophilie B mit einem erhöhten Blutungsrisiko und mit verlängerten Blutungszeiten verbunden [29, 57]. Zur Blutgerinnung unter operativen Eingriffen sowie zur anschließenden Wundheilung entsteht ein erhöhter Bedarf an FIX mit bis zu 80 – 100 I. E./kg KG [29, 47, 58].

Operative Eingriffe sind für Patienten mit Hämophilie B mit einem erhöhten Risiko im Vergleich zu Nicht-Hämophilie-Patienten verbunden. Wenn die Patienten in diesen besonderen Fällen nicht auf die Substitutionstherapie ansprechen, kann dies leicht zu akut

lebensbedrohlichen Zuständen führen. Gemäß der EMA-Leitlinie [3] gehört daher die Bewertung der Wirksamkeit während einer Operation zwingend zur Wirksamkeitsbewertung eines neuen FIX-Präparats dazu. Dabei sollen sowohl die Wirksamkeit der Hämostase als auch der Blutverlust während der Operation und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen bewertet werden. Die Wirksamkeit des FIX-Präparates im Rahmen von operativen Eingriffen ist daher ein klinischer Endpunkt von direkter Patientenrelevanz.

### Operationalisierung

In den vorliegenden Studien wurden alle Informationen zur Behandlung mit Eftrenonacog alfa vor bzw. während / nach einem kleineren oder größeren Eingriff dokumentiert. Zudem wurde eine Bewertung anhand einer Vier-Punkte-Skala durch den Chirurgen / betreuenden Arzt, innerhalb von 24 h nach der Operation vorgenommen. Die Skala umfasste dabei die folgenden Ausprägungen:

- **Exzellent:** Intraoperativer und postoperativer Blutverlust war gleich oder geringer im Vergleich zu Nicht-Hämophilie-Patienten. Es wurden keine Extradosen von Eftrenonacog alfa benötigt und die Anzahl an Blutkomponententransfusionen war vergleichbar zu Nicht-Hämophilie-Patienten.
- **Gut:** Intraoperative und / oder postoperative Blutungen waren im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie-Patienten leicht erhöht, aber der Unterschied war – nach Ermessen des Chirurges – nicht klinisch signifikant. Intraoperativer Blutverlust war maximal 250 ml größer als der erwartete Blutverlust für Nicht-Hämophilie-Patienten, es wurden keine Extradosen von Eftrenonacog alfa benötigt und die Anzahl Blutkomponententransfusionen war vergleichbar zu Nicht-Hämophilie-Patienten.
- **Moderat:** Intraoperative und / oder postoperative Blutungen im Vergleich zur Erwartung an Nicht-Hämophilie-Patienten traten vermehrt auf und eine zusätzliche Behandlung wurde benötigt. Der intraoperative Blutverlust war im Vergleich zu einem Nicht-Hämophilie-Patienten 250 – 500 ml höher oder es wurde eine zusätzliche Dosis Eftrenonacog alfa oder eine erhöhte Menge an Blutkomponenten zur Transfusion benötigt.
- **Gering/keine:** Signifikante intraoperative und / oder postoperative Blutungen im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie-Patienten traten wesentlich häufiger auf, Blutungen waren behandlungsbedürftig und nicht durch einen anderen medizinischen oder OP-bedingten Grund erklärbar als die Erkrankung Hämophilie selbst. Der intraoperative Blutverlust war > 500 ml höher als im Vergleich zu Nicht-Hämophilie-Patienten zu erwarten wäre, es wurde ein unerwarteter Blutdruckabfall oder unerwarteter, blutungsbedingter Transfer des Patienten zur Intensivstation notwendig oder es musste eine erheblich erhöhte Menge an Blutkomponenten zur Transfusion verwendet werden.

Im Rahmen der im Dossier vorgelegten Studien wurden in der *Surgery Subgroup* die folgenden Endpunkte evaluiert:

- Bewertung der operativen Prophylaxe durch den Chirurgen / Prüfarzt
- Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden, um die Hämostase während eines operativen Eingriffs aufrecht zu erhalten und Gesamtverbrauch des FIX-Präparates (I. E./kg KG) bei einem größeren operativen Eingriff
- Geschätzter Blutverlust während eines operativen Eingriffs
- Anzahl an Transfusionen, die bei einer Operation benötigt werden

### Validität

Die Auswertungen basieren auf den im Rahmen des perioperativen Managements erfassten Aufzeichnungen der behandelnden Einrichtung(en). Daher ist von einer hohen Validität auszugehen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*Haemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)*

### Patientenrelevanz

Der Haemo-QoL ist ein spezieller Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität bei Kindern mit Hämophilie. Der Fragebogen steht in 3 Varianten spezifisch für die Altersklassen 4 – 7 (I), 8 – 12 (II) und 13 – 16 Jahre (III) zur Verfügung [59].

Der Fragebogen besteht, abhängig von den verschiedenen Altersstufen, aus 8 – 12 Dimensionen. Die Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden / Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“ und „Behandlung“ werden in der Altersklasse I mit insgesamt 21 Fragen evaluiert. Bei den Altersklassen II (64 Fragen) und III (77 Fragen) kommen die Dimensionen „Unterstützung“ und „Bewältigung“ hinzu. Zusätzlich werden in der Klasse III die Dimensionen „Zukunft“ und „Beziehung“ abgefragt. Die Fragen können mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ beantwortet werden. Den Antworten werden dabei numerische Äquivalente (1 – 5) zugeordnet und in den jeweiligen Dimensionen zu *Subscores* sowie einen Gesamtwert zusammengefasst, wobei ein hoher Wert mit einer geringen Lebensqualität korreliert ist. Die transformierten Werte besitzen eine Skalierung von 0 – 100 %, wobei 100 % demzufolge die schlechteste Lebensqualität darstellt.

Dieser Fragebogen wurde speziell für die Bestimmung der Lebensqualität von Kindern, die unter Hämophilie leiden, entwickelt [59, 60]. Die Validität und Zuverlässigkeit des Haemo-QoL wurde getestet und bestätigt [59, 61]. Zudem wurde die Patientenrelevanz des Fragebogens durch den G-BA festgestellt [62].

### Operationalisierung

In den vorliegenden Studien Kids B-LONG und B-YOND wurde der Fragebogen im Rahmen der regelmäßigen Visiten erhoben. Im Dossier werden die nachfolgenden Auswertungen des Endpunktes für die Bewertung herangezogen:

- Änderung der Haemo-QoL im Vergleich zu Baseline

#### Validität

Es handelt sich um einen validierten Fragebogen, der bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Daher ist von einer hohen Validität auszugehen.

*Haemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)*

#### Patientenrelevanz

Der Haem-A-QoL ist ein Patientenfragebogen für erwachsene Patienten mit Hämophilie zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [61]. Der Haem-A-QoL besteht aus zehn Dimensionen mit 46 Einzelfragen. Dabei werden die Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden / Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Behandlung“, „Sport und Freizeit“, „Arbeit und Schule“, „Bewältigung“, „Zukunft“, „Familienplanung“ sowie „Partnerschaft und Sexualität“ erfasst. Der Fragebogen wird von den Patienten selbstständig ausgefüllt und durch den Prüfarzt ausgewertet.

Die Fragen können mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ gewertet werden. Die Antworten werden jeweils numerischen Äquivalenten (1 – 5) zugeordnet. Am Ende werden die Fragen der jeweiligen Dimensionen zu *Subscores* und diese wiederum zu einem Gesamtwert zusammengefasst, wobei eine Transformation auf eine Skalierung von 0 – 100 % stattfindet. Dabei korreliert ein hoher Wert (Score) mit einer geringen Lebensqualität, 100 % stellt also die schlechteste Lebensqualität dar.

Der Haem-A-QoL stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt wurde [62].

#### Operationalisierung

In den vorliegenden Studien B-LONG und B-YOND wurde der Fragebogen im Rahmen der regelmäßigen Visiten erhoben. Im Dossier werden die nachfolgenden Auswertungen des Endpunktes für die Bewertung herangezogen:

- Änderung der Haem-A-QoL im Vergleich zu Baseline

#### Validität

Der Haem-A-QoL wurde speziell für die Bestimmung der Lebensqualität von erwachsenen Hämophilie-Patienten entwickelt und validiert [61, 63, 64] und bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt [62].



### *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)*

#### Patientenrelevanz

Der CHO-KLAT ist ein für Hämophilie spezifischer, psychometrischer Patientenfragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern mit Hämophilie in einem Alter zwischen 5 und 18 Jahren. Der Fragebogen ist in zwei sich ergänzende Varianten aufgeteilt, den *Child Self-Report Questionnaire*, der durch den Patienten (das Kind) selbst ausgefüllt wird, und den *Parents / Proxy Questionnaire*, der zur Ergänzung von den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt wird [65, 66].

Der Fragebogen ist so konzipiert, dass eine Selbsteinschätzung des jungen Patienten vorgenommen werden kann. Der von den Eltern auszufüllende Teil kann als Ergänzung genutzt werden. Der CHO-KLAT enthält insgesamt 35 Fragen. Die Aussage dieser wird in einem numerischen Gesamtwert für die Lebensqualität zusammengefasst. Die Fragen beziehen sich auf die Kategorien: „Behandlung“, „körperliche Gesundheit“, „Familie“, „Zukunft“, „Gefühle“, „Verständnis für die Erkrankung“, „andere Menschen und Freunde“ und „Kontrolle über das eigene Leben“ [65]. Bei der Beantwortung der Fragen können jeweils negative bzw. positive Gewichtungen vergeben werden („niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“) denen numerische Äquivalente (1 – 5) zugeordnet werden. Bei negativ formulierten Fragen beginnt das numerische Äquivalent von 5 Punkten mit der Gewichtung „niemals“.

Bei der Beantwortung aller Fragen kann ein maximaler Gesamtwert von 175 Punkten erreicht werden. Die Gesamtheit der numerischen Äquivalente nach Beantwortung des Fragebogens wird dabei in Prozent des maximal erreichbaren Scores (100 %) ausgedrückt und an die letztendliche Anzahl der beantworteten Fragen angepasst. Für eine valide Auswertung müssen dabei in der Regel mindestens 75 % (entspricht 27 Fragen) beantwortet werden.

Der CHO-KLAT stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt wurde [62].

#### Operationalisierung

In den vorliegenden Studien Kids B-LONG und B-YOND wurde der Fragebogen im Rahmen der regelmäßigen Visiten erhoben. Im Dossier werden die nachfolgenden Auswertungen des Endpunktes für die Bewertung herangezogen:

- Änderung der CHO-KLAT im Vergleich zu Baseline

#### Validität

Der CHO-KLAT wurde speziell für das Anwendungsgebiet der Hämophilie bei Kindern entwickelt (v. a. Jungen) und dafür validiert [65, 67]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse mit denen des Haemo-QoL korrelieren [68]. Weiterhin wurde der Fragebogen bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt [62].

## Sicherheit

### Unerwünschte Ereignisse

#### Patientenrelevanz

Die Sicherheit von Arzneimitteln, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, ist *per definitionem* patientenrelevant. Der Nachweis der Unbedenklichkeit des Arzneimittels muss im Rahmen der Zulassung desselben nachgewiesen werden. Bei jedem Arzneimittel treten neben den erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Ereignisse (UE) auf, die im kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels stehen können. Sie werden nach ihrer Häufigkeit, der Dosisabhängigkeit und auch nach der therapeutischen Konsequenz eingeteilt. Insbesondere schwerwiegende (SUE) und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen entscheiden über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln. Somit stellen UE einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

#### Operationalisierung

Die Definitionen für unerwünschte Ereignisse folgen sowohl in den Studien als auch im vorliegenden Dossier den internationalen Standards (siehe Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: Definitionen nach ICH<sup>11</sup>-Leitlinien [69, 70] bzw. GCP-Verordnung<sup>12</sup> [71]

Begriff	Definition
Unerwünschtes Ereignis („Adverse event“, UE)	Jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung („Serious adverse event“, SUE)	Jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Die Auswertungen der Endpunkte wurden in allen Studien gemäß internationalen Standards und Vorgaben erfasst und mittels des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) codiert. Alle UE und SUE wurden in der eCRF dokumentiert.

Im Rahmen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ werden je Studie die folgenden Operationalisierungen dargestellt:

- Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
- Gesamtrate der UE, SUE und Studienabbruch auf Grund von UE

<sup>11</sup> ICH = International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

<sup>12</sup> GCP = Good Clinical Practice

- Häufige UE nach SOC und PT
  - UE, die von mindestens 10 % der Patienten ODER mindestens 10 Patienten UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden
- Häufige SUE nach SOC und PT
  - SUE, die von mindestens 5 % der Patienten ODER mindestens 10 Patienten UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden
- Studienabbruch auf Grund von UE nach SOC und PT
- UE von besonderem Interesse (AESI)

### Validität

Definitionen, Erfassung und Auswertung von UE entsprechen den internationalen Standards und Vorgaben für klinische Studien. Daher ist von einer hohen Validität auszugehen.

### *Entwicklung von Inhibitoren*

#### Patientenrelevanz

Die Entwicklung von Inhibitoren gegen den substituierten FIX, ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen in der Therapie der Hämophilie B [3, 57]. Nach der Ausbildung von Inhibitoren kann es zu Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen der Patienten mit Hämophilie B kommen, die negative Konsequenzen für Lebensqualität, Therapie und Therapiesicherheit haben können. Inhibitoren gehen mit dem Risiko von un-kontrollierbaren Blutungen sowie Invalidität und vorzeitigem Tod einher und stellen für die Behandlung eine Herausforderung dar [72]. Das Erfassen von auftretenden Inhibitoren besitzt daher eine hohe Relevanz für Patienten.

#### Operationalisierung

Die EMA empfiehlt die Bestimmung des Inhibitortiters mittels Nijmegen-Bethesda-Assay sowohl für Zulassungsstudien als auch für Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet [73]. Dabei stellt der Nijmegen-Bethesda-Assay eine spezifische Quantifizierungsmethode für Inhibitoren dar, dessen Spezifität und Zuverlässigkeit gezeigt werden konnten [74-76].

Im Rahmen der vorliegenden Studien erfolgte die Bestimmung von Inhibitoren mittels Nijmegen-Bethesda-Assay zu Baseline und bei jeder Visite. Die Proben wurden in einem Zentrallabor ausgewertet. Als Inhibitor-positiv wurden Patienten mit einem Titer  $\geq 0,6$  Bethesda Einheiten (B.E.) pro ml bewertet. Dabei ist 1 B.E. definiert als die Menge an Inhibitor, die 50 % einer I. E. an FIX in normalem Plasma neutralisiert. Bei dem Auftreten von Titern  $\geq 0,6$  B.E./ml und  $< 5,0$  B.E./ml wurden diese als „niedrig“, bei Titern  $\geq 5,0$  B.E./ml als „hoch“ eingestuft. Die Bestimmung erfolgte nach einer *Wash-Out*-Phase von 48 h. Bei positiven Befunden mussten diese mit einer zweiten Probe innerhalb der folgenden 2 – 4 Wochen bestätigt werden.

Im vorliegenden Dossier wird die folgende Operationalisierung dargestellt:

- Entwicklung von Inhibitoren

#### Validität

Das verwendete Testverfahren zur Untersuchung auf Inhibitoren mittels Nijmegen-Bethesda-Assay entspricht internationalen Vorgaben und Empfehlungen. Daher ist von einer hohen Validität auszugehen.

#### ***Ergänzende Informationen zur Fragestellung***

Die folgenden Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant, stellen jedoch wichtige supportive Ergebnisse dar, um die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Gesamtschau bewerten zu können. Daher wird hier eine kurze Einordnung bezüglich Operationalisierung und Validierung vorgenommen.

#### *Pharmakokinetische Parameter*

##### Relevanz

Die Menge des jeweiligen Blutgerinnungspräparates, die einzelne Patienten zum Erreichen des gewünschten Aktivitätsspiegels benötigen, ist in hohem Maß heterogen. Daher ist die *Area Under the Curve* (AUC) / Dosis ein signifikanter Parameter, der die Bioverfügbarkeit und folglich Wirkdauer vom Zeitpunkt des maximalen Anstiegs des Aktivitätsspiegels (*Recovery*) bis zum Abbau des Gerinnungsfaktors zeigt. Zudem errechnet sich die Halbwertszeit des Gerinnungsfaktors aus der AUC / Dosis. Die Bestimmung der Halbwertszeit und damit Wirksamkeit des Gerinnungsfaktors ist essentiell, da ein verringerter FIX-Spiegel mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist [77, 78]. Daher beschreibt auch die Leitlinie der EMA diese pharmakokinetischen Parameter als anerkannte Surrogatparameter der Wirksamkeit eines FIX-Präparates [3].

##### Operationalisierung

In den vorliegenden Studien wurden AUC / Dosis und andere PK-Parameter basierend auf den Daten, die für die FIX-Aktivität erhoben wurden, berechnet. Die FIX-Aktivität im Plasma der Patienten wurde mittels *one-Stage Clotting Assay* in einem Zentrallabor bestimmt. Die Probenentnahme dafür erfolgte zu jeder Visite zu verschiedenen Zeitpunkten. Eftrenonacog alfa wurde für die Erhebung dieses Endpunktes vom Studienpersonal appliziert. Die Injektion erfolgte über einen Zeitraum von 10 min ( $\pm 2$  min) mit der jeweiligen Studiendosierung. Weitere Details zu den Probenahmezeitpunkten sind bei der Darstellung des Endpunktes in Abschnitt 4.3.2.3.3.10 zu finden.

Im Dossier werden alle in den verschiedenen Studien erhobenen PK-Parameter dargestellt:

- Maximale Aktivität im Plasma
- Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ )

- *Clearance*
- Verteilungsvolumen im *Steady State*
- Fläche unter der Kurve (AUC)
- Mittlere Verweilzeit
- Inkrementelle *Recovery*
- Zeit bis zum Erreichen eines Wertes von 3 % über dem Baseline-Wert
- Zeit bis zum Erreichen eines Wertes von 1 % über dem Baseline-Wert

### Validität

Die mangelnde Aktivität von FIX ist ursächlicher Auslöser der Erkrankung. Die ausreichende Substitution dieser mangelnden Aktivität stellt somit das Grundprinzip der Therapie dar. Dabei stellt die Aufrechterhaltung einer ausreichend hohen FIX-Aktivität einen validen, therapiesteuernden Parameter dar. Dieser wird maßgeblich von den allgemeinen PK-Parametern des FIX-Präparats beeinflusst. Auf Grund der etablierten Standards und Methoden zur Bestimmung der PK-Parameter ist von einer hohen Validität auszugehen.

*Annualisierter Verbrauch, Dosierungsintervall bei prophylaktischer Behandlung und Zeit von der letzten Injektion bis zur Blutungsepisode*

### Relevanz

Dosierungsintervall und FIX-Verbrauch stellen – in Kombination mit weiteren Parametern wie ABR – wichtige Kennzahlen dar, um die Therapiesituation eines Patienten sowie die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa zu bewerten und sollten daher in der Gesamtschau mitberücksichtigt werden. Mit einem verlängerten Dosierungsintervall verringert sich die Behandlungsbelastung für den Patienten.

### Operationalisierung

Die Angaben ergeben sich aus den elektronischen Tagebüchern der Patienten bzw. Aufzeichnungen der Studienzentren, in denen alle Informationen zu Injektionen von Eftrenonacog alfa gesammelt wurden.

Im Dossier werden die verschiedenen Operationalisierungen dargestellt:

- Dosierungsintervall in Tagen
- Annualisierter FIX-Verbrauch
- Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode

### Validität

Das Erfassen von Blutungsereignissen sowie deren Behandlung in elektronischen Patiententagebüchern und / oder Aufzeichnungen des Studienzentrums gehört zum grundlegenden Therapiestandard bei der Behandlung von Hämophilie. Insbesondere im Rahmen von klinischen Studien ist von einer validen Erfassung auszugehen.

#### **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<sup>13</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>14</sup> 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 statistischer Maße auf Vorliegen von

---

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

Heterogenität<sup>15, 13</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die dargestellten Studien umfassen Studienpopulationen verschiedener Altersgruppen. So wurden in der Studie B-LONG Jugendliche und Erwachsene, in der Studie Kids B-LONG Kinder unter 12 Jahren und in der Studie PUPs B-LONG bisher nicht behandelte Kleinkinder untersucht. Damit sind die Studienpopulationen zu unterschiedlich, um eine Zusammenfassung zu rechtfertigen.

#### 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.*

Für Eftrenonacog alfa liegen nur nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien vor, diese werden daher supportiv dargestellt. Die statistische Auswertung findet rein deskriptiv statt. Weiterhin handelt es sich bei Eftrenonacog alfa um ein *Orphan Drug* mit entsprechenden Limitationen hinsichtlich der für Studien verfügbaren Patientenzahlen. Aus diesen Gründen wird auf die Durchführung weiterer, nicht im Studienprotokoll präspezifizierter Sensitivitätsanalysen verzichtet. Dargestellte Sensitivitätsanalysen umfassen z. B. die

---

<sup>15</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Auswertung der Blutungsraten nur basierend auf den letzten drei bzw. sechs Monaten der jeweiligen Studie.

#### 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 Eftrenonacog alfa liegen nur nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien vor, diese werden daher supportiv dargestellt. Die statistische Auswertung findet rein deskriptiv statt. Weiterhin handelt es sich bei Eftrenonacog alfa um ein *Orphan Drug* mit entsprechenden Limitationen hinsichtlich der für Studien verfügbaren Patientenzahlen.

Zudem waren alle in die Studien eingeschlossenen Patienten männlich und litten an einer schweren Form der Hämophilie B (Einschlusskriterium: FIX-Restaktivität  $\leq 2\%$  des Normalwertes), womit die entsprechenden, vom G-BA geforderten Subgruppen „Geschlecht“ sowie „Krankheitsschwere“ entfallen. Weiterhin schließen die verschiedenen Studien bereits spezifische Altersgruppen ein und weisen deren Ergebnisse getrennt aus. Daher entfallen auch Subgruppenanalysen des Merkmals „Alter“. Im Hinblick auf weitere, im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppen (z. B. Anzahl der vorhandenen Zielgelenke oder Anzahl der Blutungsepisoden in den zwölf Monaten vor Studienbeginn), wird regelhaft die geforderte Mindestanzahl von zehn Patienten je Subgruppenkategorie nicht erreicht.

Aus diesen Gründen liefern Subgruppenanalysen im Rahmen dieses Dossiers keinen Mehrwert zur Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa. Der Vollständigkeit halber werden jedoch die im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen zu Blutungsraten und UE in Abschnitt 4.3.2.3.3.15 dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>16</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>17</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>18</sup> und Rücker (2012)<sup>19</sup> vorgestellt.

<sup>16</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> Lu G, Ades UE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>19</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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<sup>20</sup>.

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<sup>21, 22, 23</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

---

<sup>20</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>21</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

<sup>22</sup> 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

<sup>23</sup> 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.

- *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.*

Eftrenonacog alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und besitzt den Status eines *Orphan Drug*. Zudem stellt die Therapie der Hämophilie B insofern eine Besonderheit dar, dass der Wirkmechanismus des substituierten FIX zwischen den verschiedenen Arzneimitteln und Klassen der Präparate identisch ist. Zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit eines FIX-Präparates sind daher, auf Basis der EMA-Leitlinie „*Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products*“, keine randomisierten und kontrollierten Studien erforderlich [4]. Daher liegen nur nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien für Eftrenonacog alfa vor.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung führt dies jedoch dazu, dass keine direkt vergleichende Evidenz für Eftrenonacog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Der Nachweis eines Zusatznutzens könnte somit nur auf Basis eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs erfolgen. Auf Grund der geringen Patientenzahlen, methodischer Unterschiede in Hämophilie-Studien sowie in Übereinstimmung mit dem Methodenpapier des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [79] ist ein solcher indirekter Vergleich jedoch abzulehnen, da die resultierende Ergebnissicherheit als zu gering eingeschätzt werden muss. Diese Einschätzung wurde kürzlich durch das IQWiG und den G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa erneut bestätigt [80-82].

Im vorliegenden Dossier wird daher auf Grund der vorliegenden, unkontrollierten Studien – und dem mit diesem Studiendesign assoziierten hohen Verzerrungspotenzial – auf die Durchführung von nicht adjustierten indirekten Vergleichen verzichtet.

Da diese Entscheidung bereits auf Ebene der Studien zu Eftrenonacog alfa getroffen werden kann, wird auf die Informationsbeschaffung nach Studien für indirekte Vergleiche auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet.

### 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.*

Eftrenonacog alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und besitzt den Status eines *Orphan Drug*. Zudem stellt die Therapie der Hämophilie B insofern eine Besonderheit dar, dass der Wirkmechanismus des substituierten FIX zwischen den verschiedenen Arzneimitteln und Klassen der Präparate identisch ist. Zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit eines FIX-Präparates sind daher, auf Basis der EMA-Leitlinie „*Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products*“, keine randomisierten und kontrollierten Studien erforderlich [4]. Daher liegen nur nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien für Eftrenonacog alfa vor.

Der folgende Abschnitt des Moduls zu RCT mit Eftrenonacog alfa enthält demnach keine Angaben.

Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Studienstatus zu RCT mit Eftrenonacog alfa ist zum Stand Mai 2023 dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

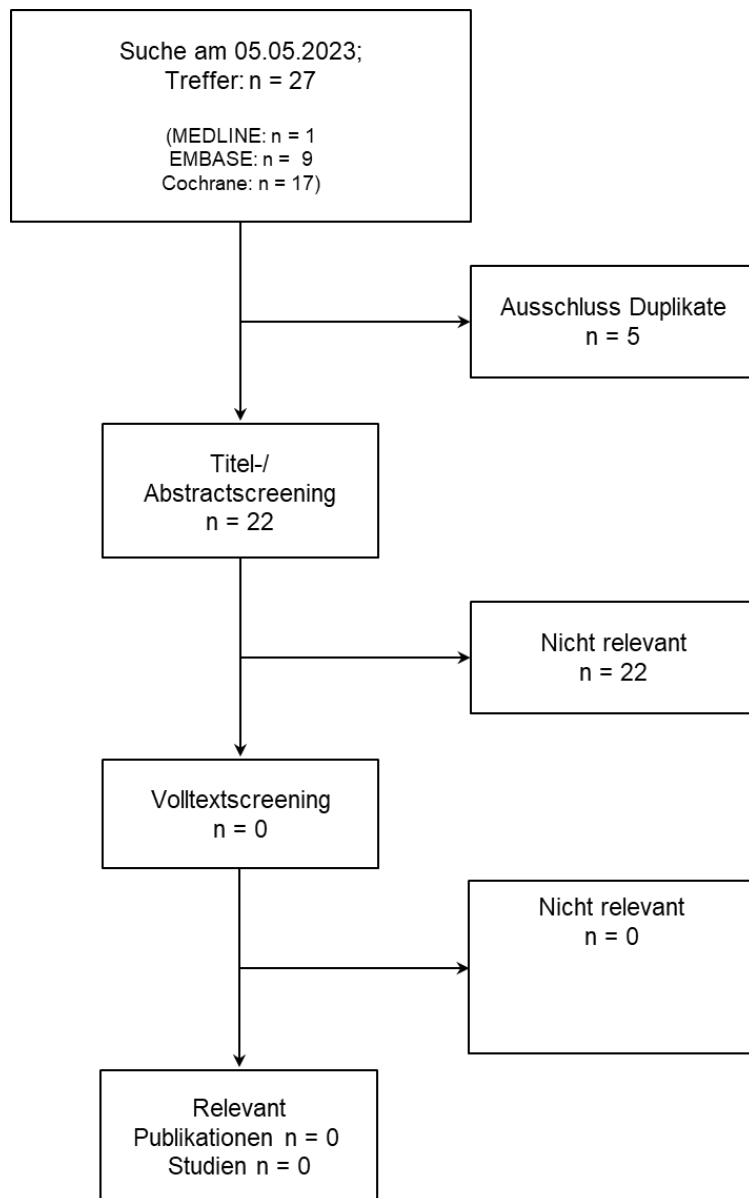


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-15) 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 4-17: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa 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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 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 Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit Eftrenonacog alfa ist mit dem Stand 04.05.2023 dargestellt.

#### 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 4-15) 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 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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 Suche auf der Website des G-BA nach RCT mit Eftrenonacog alfa ist mit dem Stand 05.05.2023 dargestellt.

#### 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 0) 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 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

---

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor						

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor			

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor				

*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 – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor, die hier beschrieben werden könnten.

#### **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 4-23: 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 – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor, für die hier eine Einschätzung begründet werden könnte.

### 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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor					

#### 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  $\geq 3$ ) 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 4-25: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor, für die Endpunkte beschrieben werden könnten

*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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor, für die hier eine Einschätzung begründet werden könnte.

*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 4-27: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor

Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor.

*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 – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor, für die Meta-Analysen durchgeführt werden könnten.

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.

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. UESI, 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 Effektmotivatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte

Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -4-28 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-29 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 4-4-29: 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 – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor						

*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 – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor, für die Subgruppenergebnisse oder Meta-Analysen beschrieben werden könnten.

#### 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 – es liegen keine RCT mit Eftrenonacog alfa vor.

### 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*

Eftrenonacog alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und besitzt den Status eines Orphan Drug. Zudem stellt die Therapie der Hämophilie B insofern eine Besonderheit dar, dass der Wirkmechanismus des substituierten FIX zwischen den verschiedenen Arzneimitteln und Klassen der Präparate identisch ist. Zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit eines FIX-Präparates sind daher, auf Basis der EMA-Leitlinie „Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“, keine randomisierten und kontrollierten Studien erforderlich [4]. Daher liegen nur nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien für Eftrenonacog alfa vor.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung führt dies jedoch dazu, dass keine direkt vergleichende Evidenz für Eftrenonacog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Der Nachweis eines Zusatznutzens könnte somit nur auf Basis eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs erfolgen. Auf Grund der geringen Patientenzahlen, methodischer Unterschiede in Hämophilie-Studien sowie in Übereinstimmung mit dem Methodenpapier des IQWiG [79] ist ein solcher indirekter Vergleich jedoch abzulehnen, da die resultierende Ergebnissicherheit als zu gering eingeschätzt werden müsste. Diese Einschätzung wurde kürzlich vom IQWiG sowie dem G-BA im Rahmen des Verfahrens zu Albutrepenonacog alfa erneut bestätigt [80, 82].

Im vorliegenden Dossier wird daher auf Grund der vorliegenden, unkontrollierten Studien – und dem mit diesem Studiendesign assoziierten hohen Verzerrungspotenzial – auf die Durchführung von nicht adjustierten indirekten Vergleichen verzichtet.

Da diese Entscheidung bereits auf Ebene der Studien zu Eftrenonacog alfa getroffen werden kann, wird auf die Informationsbeschaffung nach Studien für indirekte Vergleiche auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet.

Der folgende Abschnitt des Moduls zu indirekten Vergleichen mit Eftrenonacog alfa enthält demnach keine Angaben.

#### **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 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-31: 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 4-32: 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 4-33: 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						

*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 4-34: 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	

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

Eftrenonacog alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und besitzt den Status eines Orphan Drug. Zudem stellt die Therapie der Hämophilie B insofern eine Besonderheit dar, dass der Wirkmechanismus des substituierten FIX zwischen den verschiedenen Arzneimitteln und Klassen der Präparate identisch ist. Zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit eines FIX-Präparates sind daher, auf Basis der EMA-Leitlinie „*Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products*“, keine randomisierten und kontrollierten Studien erforderlich [4]. Daher liegen nur nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien für Eftrenonacog alfa vor.

Eine detaillierte bibliografischen Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien für Eftrenonacog alfa wurde am 05.05.2023 bzw. 04.05.2023 durchgeführt. Da dabei jedoch keine nicht randomisierten, vergleichenden Studien identifiziert werden konnten wird an dieser Stelle auf eine detaillierte und strukturierte Darstellung verzichtet. Stattdessen können die relevanten Informationen Abbildung 4-2 sowie Anhang 4-A, Anhang 4-B, Anhang 4-C sowie Anhang 4-D entnommen werden.

Der folgende Abschnitt des Moduls zu nicht randomisierten, vergleichenden Studien mit Eftrenonacog alfa enthält entsprechend keine Angaben.

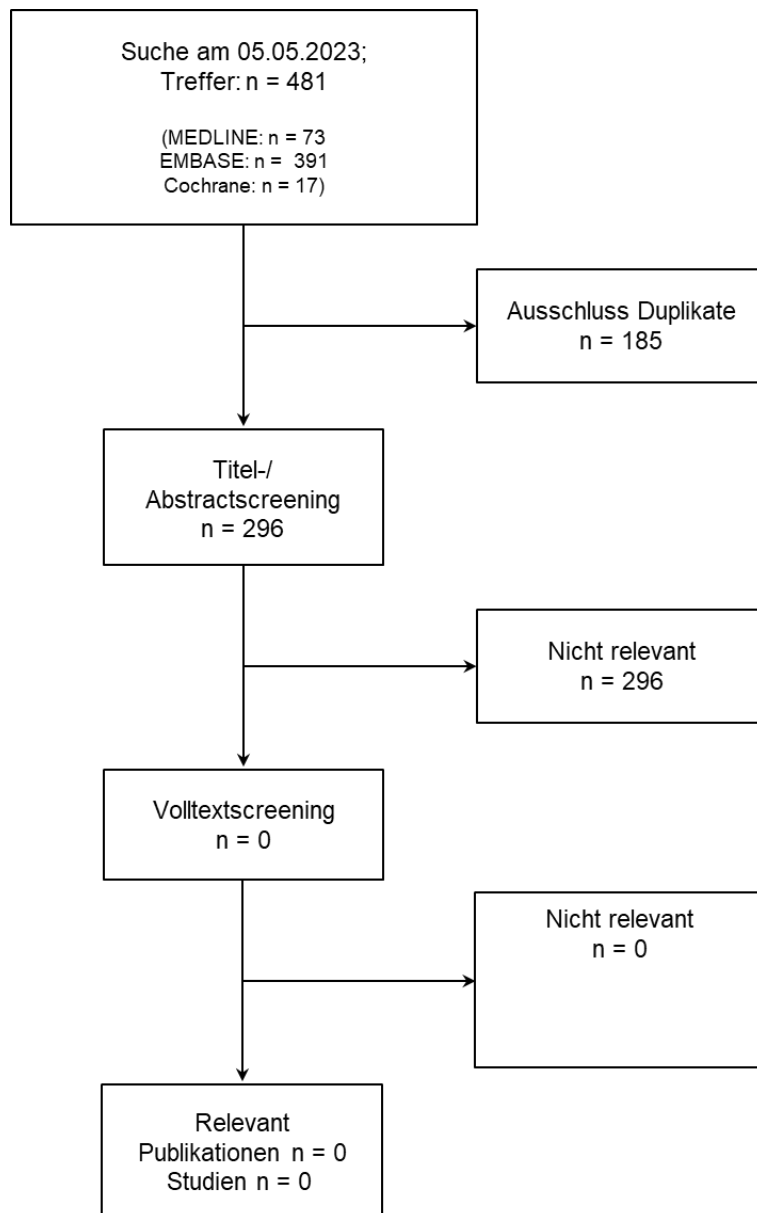


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für nicht randomisierte, vergleichende Studien mit Eftrenonacog alfa

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-35: 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		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Eftrenonacog alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und besitzt den Status eines Orphan Drug. Zudem stellt die Therapie der Hämophilie B insofern eine Besonderheit dar, dass der Wirkmechanismus des substituierten FIX zwischen den verschiedenen Arzneimitteln und Klassen der Präparate identisch ist. Zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit eines FIX-Präparates sind daher, auf Basis der EMA-Leitlinie „Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“, keine randomisierten und kontrollierten Studien erforderlich [4]. Daher liegen nur nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien für Eftrenonacog alfa vor.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel lieferte somit keine Treffer. Daher sind weder in Abschnitt 4.3.1 Ergebnisse dargestellt, noch liegen Daten vor, die eine valide Durchführung indirekter Vergleiche erlauben (keine Daten in Abschnitt 4.3.2.1). Darüber hinaus liegen keine nicht randomisierten kontrollierten Studien vor, die das zu bewertende Arzneimittel (Eftrenonacog alfa) mit einem anderen aktiven Komparator oder Placebo vergleichen (keine Daten in Abschnitt 4.3.2.2).

Im folgenden Abschnitt wird die beste verfügbare Evidenz für Eftrenonacog alfa auf Basis der verfügbaren, nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien supportiv dargestellt. Diese Evidenz liegt in Form der beiden pivotalen Zulassungsstudien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa bei Erwachsenen (998HB102, B-LONG) und Kindern (9HB02PED, Kids B-LONG), der Studie zu bisher unbehandelten Patienten (Previously Untreated Patients [PUP]) (998HB303, PUPs B-LONG) sowie der Extensionsstudie zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit (9HB01EXT, B-YOND) vor. Zusätzlich werden deskriptiv Ergebnisse aus *Real-World*-Erhebungen beschrieben, in denen der praktische Nutzen von Eftrenonacog alfa für die Patienten deutlich wird.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-39: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
B-LONG (NCT01027364, 2009-014295-21, 998HB102)	ja	ja <sup>1</sup>	abgeschlossen	Bis zu 52 Wochen ± 1 Woche <sup>2</sup>	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe (fixes Intervall) Gruppe 2: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (individualisiertes Intervall) Gruppe 3: Eftrenonacog alfa; Bedarfsbehandlung Gruppe 4: Eftrenonacog alfa; Perioperatives Management
Kids B-LONG	ja	ja <sup>1</sup>	abgeschlossen	Bis zu 50 Wochen ± 1 Woche	Gruppe 1:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
(NCT01440946, 2011-003076- 36, 9HB02PED)				(oder bis zu 50 ED, wenn dies vor Woche 50 erreicht war)	Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (Start mit 50 - 60 I. E./kg KG, Maximum 100 I. E./kg KG, maximal 2 × pro Woche) Dosierung nach Bedarf für das perioperative Management.
B-YOND (NCT01425723, 2011-003075- 11, 9HB01EXT)	ja	ja <sup>1</sup>	abgeschlossen	Bis zu 5 Jahre Zwischenauswertung mit <i>Data-Cut-Off</i> vom 17.10.2014 (ca. 3 Jahre nach Studienbeginn)	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe (fixes Intervall) Gruppe 2: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (individualisiertes Intervall) Gruppe 3: Eftrenonacog alfa; Modifizierte Prophylaxe Gruppe 4: Eftrenonacog alfa; Bedarfsbehandlung
PUPs B-LONG (NCT02234310, 2013-003629- 27, 998HB303)	nein	ja <sup>1</sup>	abgeschlossen	Bis zu 3 Jahre	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (empfohlene Startdosis 50 I. E./kg KG, 1× pro Woche)
SYN-FIXFc-07- 001 (NCT00716716)	ja	ja <sup>1</sup>	abgeschlossen	Bis zu 45 Tage	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa (6 i. v. verabreichte Dosierungen: 1, 5, 12,5, 25, 50 und 100 I. E./kg KG)
B-SURE (NCT03655340)	nein	ja	abgeschlossen	Bis zu 2 Jahre	Nicht-interventionelle Studie mit prophylaktischer oder bedarfsgesteuerter Behandlung nach Maßgabe des Arztes
B-MORE (NCT03901755)	nein	ja	laufend	Bis zu 2 Jahre	Nicht-interventionelle Studie mit prophylaktischer oder

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					bedarfsgesteuerter Behandlung nach Maßgabe des Arztes
PREVENT (NCT03055611)	nein	ja	abgeschlossen	Bis zu 2 Jahre	Nicht-interventionelle Studie für Patienten mit Hämophilie A oder B mit prophylaktischer Behandlung nach Maßgabe des Arztes
FORWARD (NCT02392156)	nein	ja <sup>1</sup>	abgebrochen <sup>3</sup>	Bis zu 14 Monate	Beobachtungsstudie zur Analyse der Wirksamkeit einer prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa unter Berücksichtigung der Behandlungsbelastung und gesundheitsökonomischen Aspekten
<sup>1</sup> Eftrenonacog alfa wurde in Kooperation mit Bioverativ Therapeutics Inc. entwickelt, das inzwischen zu Sanofi gehört. In den Studien ist Bioverativ regelhaft als Hauptsponsor und Sobi als Kooperationspartner gelistet. <sup>2</sup> 123 Patienten waren in die Studie eingeschlossen, 115 dieser Patienten wurden mindestens 26 Wochen behandelt, 56 Patienten mindestens 52 Wochen. <sup>3</sup> Studie wurde auf Grund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen, zu diesem Zeitpunkt waren lediglich drei Patienten rekrutiert.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 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 4-39 geben den Stand vom 15.05.2023 wieder.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-39 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*



Tabelle 4-40: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SYN-FIXFc-07-001 (NCT00716716)	Studiendauer beträgt nur 45 Tage
B-SURE (NCT03655340)	Nicht-interventionelle Studie <sup>1</sup>
B-MORE (NCT03901755)	Laufende Studie, es liegt daher noch kein vollständiger Ergebnisbericht vor
PREVENT (NCT03055611)	Nicht-interventionelle Studie <sup>1</sup>
FORWARD (NCT02392156)	Studie wurde auf Grund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen
<sup>1</sup> Formal stellt ein nicht-interventionelles Studiendesign kein Ausschlusskriterium dar, die Möglichkeiten zur Erhebung von Endpunkten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sind jedoch naturgemäß limitiert. Da mit den interventionellen, pivotalen Studien zu Eftrenonacog alfa (B-LONG, KIDS B-LONG, B-YOND) bereits Evidenz für vergleichbare Patientengruppen vorliegt werden die nicht-interventionellen Studien B-SURE (NCT03655340) und PREVENT (NCT03055611) ausgeschlossen. Eine verkürzte Darstellung und Zusammenfassung dieser nicht-interventionellen Studien erfolgt im Rahmen von Abschnitt 4.3.2.3.4.	

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

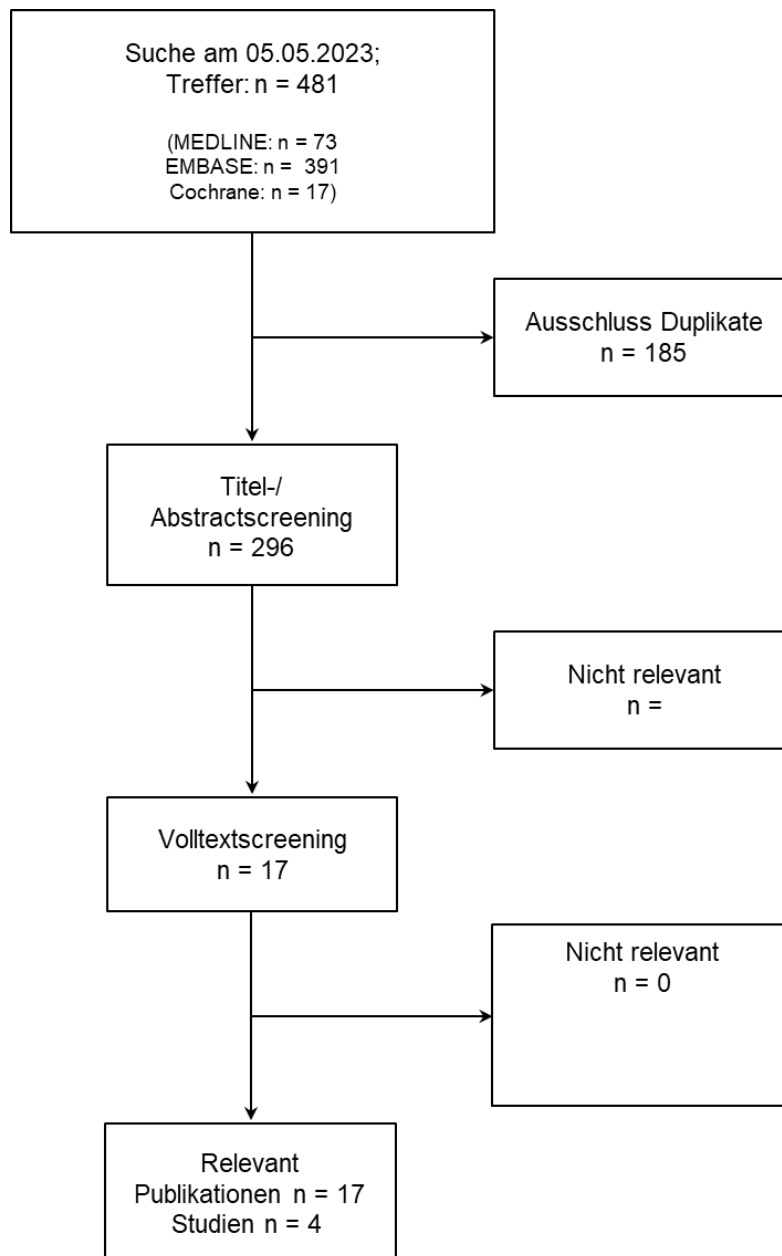


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden insgesamt 17 Publikationen identifiziert, die sich auf vier relevante Studien beziehen. Dabei handelt es sich um bereits in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 gelisteten Studien (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG).

**4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) 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 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
B-LONG (998HB102)	Clinicaltrials.gov: NCT01027364 [83] EU-CTR: 2009-014295-21 [84] ICTRP: NCT01027364 [85]	ja	ja	abgeschlossen
Kids B-LONG (9HB02PED)	Clinicaltrials.gov: NCT01440946 [86] EU-CTR: 2011-003076-36 [87] ICTRP: NCT01440946 [88]	ja	ja	abgeschlossen
B-YOND (9HB01EXT)	Clinicaltrials.gov: NCT01425723 [89] EU-CTR: 2011-003075-11 [90] ICTRP: NCT01425723 [91]	ja	ja	abgeschlossen
PUPs B-LONG (998HB303)	Clinicaltrials.gov: NCT02234310 [92] EU-CTR: 2013-003629-27 [93] ICTRP: NCT02234310 [94]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Formal stellt ein nicht-interventionelles Studiendesign kein Ausschlusskriterium dar, die Möglichkeiten zur Erhebung von Endpunkten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sind jedoch naturgemäß limitiert. Da mit den interventionellen, pivotalen Studien zu Eftrenonacog alfa (B-LONG, KIDS B-LONG, B-YOND) bereits Evidenz für vergleichbare Patientengruppen vorliegt werden die nicht-interventionellen Studien B-SURE (NCT03655340) und PREVENT (NCT03055611) nicht als relevant erachtet. Eine verkürzte Darstellung und Zusammenfassung dieser nicht-interventionellen Studien erfolgt im Rahmen von Abschnitt 4.3.2.3.4</p>				
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-41 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 Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit Eftrenonacog alfa ist mit dem Stand 04.05.2023 dargestellt.

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) 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.*

Das vorliegende Dossier wurde auf Basis von § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) erstellt. Demnach liegt bereits eine frühere Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa vor, zu der sich entsprechende Dokumente auf der Homepage des G-BA finden lassen. Im Dossier aus dem Jahr 2016 sind bereits die weiter oben identifizierten Studien B-LONG sowie Kids-LONG vollständig dargestellt. Die Studie B-YOND ist mit einem Interimsdatenschnitt vom 17.10.2014 (Datum des Studienberichts: 15.03.2015) dargestellt. Da inzwischen der finale Studienbericht dieser Studie vom 19.04.2018 vorliegt, sind die Ergebnisse auf der Internetseite des G-BA für B-YOND nicht länger relevant.

Tabelle 4-42: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
B-LONG (NCT01027364, 2009-014295-21, 998HB102)	Vorgangsnummer: 2016-06-15-D-233 Nutzendossier [95] Tragende Gründe [41] Beschluss [96]	ja	ja	ja
Kids B-LONG (NCT01440946, 2011-003076-36, 9HB02PED)	Vorgangsnummer: 2016-06-15-D-233 Nutzendossier [95] Tragende Gründe [41] Beschluss [96]	ja	ja	ja

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

Die in den vorherigen Abschnitten dieses Dokuments als relevant identifizierte Studie B-YOND (NCT01425723) ist im früheren Dossier zu Eftrenonacog alfa mit einem Interimsdatenschnitt vom 17.10.2014 (Datum des Studienberichts: 15.03.2015) dargestellt. Da inzwischen der finale Studienbericht dieser Studie vom 19.04.2018 vorliegt, besitzt die auf der Website des G-BA verfügbare Darstellung für das aktuelle Dossier keine Relevanz und wird demzufolge nicht hier in der Tabelle gelistet.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche auf der Website des G-BA nach weiteren Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa ist mit dem Stand 05.05.2023 dargestellt.

#### **4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.5 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.*

Die Suche nach der besten verfügbaren Evidenz in Form von nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien mit Eftrenonacog alfa liefert die in Tabelle 4-43 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 4-43: Studienpool – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
B-LONG	ja	ja <sup>1</sup>	nein	ja [97]	ja [83-85]	ja [7, 12, 98-109]
Kids B-LONG	ja	ja <sup>1</sup>	nein	ja [110]	ja [86-88]	ja [100, 106, 108, 109, 111]
B-YOND	nein	ja <sup>1</sup>	nein	ja [112]	ja [89-91]	ja [99, 106-109, 113]
PUPs B-LONG	nein	ja <sup>1</sup>	nein	ja [114]	ja [92-94]	ja [115, 116]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.5 (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.

<sup>1</sup> Eftrenonacog alfa wurde in Kooperation mit Bioverativ Therapeutics Inc. entwickelt, das inzwischen zu Sanofi gehört. In den Studien ist Bioverativ regelhaft als Hauptsponsor und Sobi als Kooperationspartner gelistet.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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*



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

Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design <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
B-LONG	open-label, parallel	männliche Patienten mit schwerer Hämophilie B ( $\leq 2$ I. E./dl), $\geq 12$ Jahre, vorbehandelt mit mindestens 100 Injektionen FIX	Gruppe 1; wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe (n = 63) Gruppe 2; individualisierte Prophylaxe (Intervall) (n = 29) Gruppe 3; Bedarfsbehandlung (n = 27) Gruppe 4; perioperatives Management (n = 12)	52 Wochen $\pm 1$ Woche oder Erreichen von 50 ED Es wurden keine Interimsanalysen oder sonst. Datenschnitte durchgeführt.	International (Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Japan, Neuseeland, Russland, Südafrika, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA) 01/2010 – 07/2012	<b>Co-primäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Blutungsepisoden (spontan und traumatisch) pro Patient und annualisiert über die Studiendauer</li> <li>• Klinisch bemerkbare Änderungen im Vergleich zum Baseline-Wert bei Laborwerten und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen inklusive der Entwicklung von Inhibitoren</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei Blutungsepisoden</li> <li>• Eftrenonacog alfa-Verbrauch pro Patient und Jahr</li> <li>• Globale Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Arzt</li> <li>• Wöchentliche Dosis/Injektion in Gruppe 1</li> <li>• Dosisintervall für Patienten in Gruppe 2</li> </ul>

- Anzahl von annualisierten spontanen Blutungsepisoden (Gelenk, Gewebe, Muskel) pro Patient
- Anzahl von annualisierten Gelenkblutungen (spontan und traumatisch) pro Patient
- Zeit von der letzten Injektion bis zur Blutungsepisode
- Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die benötigt werden, um eine Blutung zu stoppen
- Lebensqualität (QoL) gemessen mit Haem-A-QoL Fragebögen in Gruppen 1 und 2
- Inzidenz an unerwünschten Ereignissen

*Gruppe 4 (Perioperatives Management)*

- Bewertung der operativen Prophylaxe auf einer Vier-Punkte-Skala durch Prüfarzt/Chirurg
- Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des operativen Eingriffs benötigt wurden
- Geschätzter Blutverlust während des operativen Eingriffs
- Anzahl an benötigten Transfusionen während des operativen Eingriffs

*PK-Endpunkte*

- Maximale Aktivität/ Konzentration ( $A_{\max}/C_{\max}$ )
- Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ )

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

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verteilungsvolumen (<math>V_d</math>)</li> <li>• Fläche unter der Kurve (AUC)</li> <li>• Mittlere Verweilzeit (MRT)</li> <li>• In-vivo-Recovery (Wiederfindungsrate)</li> <li>• Inkrementelle Recovery (berechnet aus der FIX-Recovery / Eftrenonacog alfa-Konzentration-Daten)</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen einer Aktivität von 1 % über dem Baseline-Wert</li> <li>• Clearance (CL)</li> </ul>
Kids B-LONG	open-label, parallel	Vorbehandelte Patienten (PTP) mit schwerer Hämophilie B ( $\leq 2$ I. E./dl), < 12 Jahre	Gruppe 1: Eftrenonacog alfa; Prophylaxe (Start mit 50 – 60 I. E./kg KG, Maximum 100 I. E./kg KG, maximal 2x pro Woche), n = 30 Dosierung nach Bedarf für das perioperative Management, n = 2 (nur kleinere Eingriffe)	ca. 50 Wochen (mindestens 50 ED) Es wurden keine Interimsanalysen oder sonst. Datenschnitte durchgeführt	International (Australien, Irland, Niederlande, Südafrika, Vereinigtes Königreich, USA) 06/2012 – 11/2014	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklung von Inhibitoren</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen pro Patient</li> <li>• Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient</li> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (Vier-Punkte-Bewertungsskala)</li> <li>• Gesamter annualisierter Verbrauch für die Prophylaxe pro Patient</li> <li>• Gesamter annualisierter Verbrauch für die Behandlung auftretender Blutungen pro Patient</li> <li>• Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zu einer Blutungsepisode</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die für die</li> </ul>

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

						Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz an unerwünschten Ereignissen</li> </ul> <i>PK-Endpunkte</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximale Aktivität/ Konzentration (<math>A_{max}/C_{max}</math>)</li> <li>• Halbwertszeit (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• Verteilungsvolumen (<math>V_d</math>)</li> <li>• Fläche unter der Kurve, Dosisangepasst (DNAUC)</li> <li>• Mittlere Verweilzeit (MRT)</li> <li>• Inkrementelle <i>Recovery</i> (berechnet aus der <i>FIX-Recovery</i> / Eftrenonacog alfa-Konzentration-Daten)</li> <li>• <i>Clearance</i> (CL)</li> </ul>
B-YOND	open-label, parallel	Patienten, die vorab an der B-LONG- oder Kids B-LONG-Studie oder einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben	Insgesamt wurden 93 Patienten, die vormals an der Studie B-LONG teilnahmen, und 27 Patienten, die vormals an der Studie Kids B-LONG teilnahmen, eingeschlossen und wie folgt mit Eftrenonacog alfa behandelt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe (alle Altersgruppen)</li> <li>• Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</li> <li>• Modifizierte Prophylaxe</li> <li>• Bedarfsbehandlung</li> </ul> (Details siehe Tabelle 4-45)	100 ED Eftrenonacog alfa Neben den finalen Ergebnissen (Studienbericht vom 19.04.2018) liegt eine Interimsanalyse mit <i>Data-Cut-Off</i> vom 17.10.2014 vor	International 18 Länder (Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Polen, Schweden, Kanada, USA, Australien, Brasilien, China, Japan, Südafrika, Irland, Niederlande,	<b>Primärer Endpunkt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklung von Inhibitoren</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen pro Patient</li> <li>• Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient</li> <li>• Anzahl an Expositionstagen pro Patient und Jahr</li> <li>• Verbrauch an Eftrenonacog alfa als Gesamtdosis pro kg pro Patient pro Jahr</li> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für</li> </ul>

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

			<p>Patienten, die 12 Jahre alt oder älter waren, dürfen in der Studie nach Entscheidung des Arztes von einem prophylaktischen Therapieregime zu einer reinen Bedarfsbehandlung wechseln und umgekehrt. Patienten unter 12 Jahren werden prophylaktisch behandelt.</p>		<p>Hong Kong, Indien)</p> <p>12/2011 – 10/2017</p>	<p>Blutungsepisoden (Vier-Punkte-Bewertungsskala)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Arzt</li> <li>• Inzidenz an unerwünschten Ereignissen</li> </ul> <p><i>Endpunkte zur Bewertung von operativen Eingriffen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der operativen Prophylaxe auf einer Vier-Punkte-Skala durch Prüfarzt / Chirurg</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des operativen Eingriffs benötigt wurden</li> <li>• Geschätzter Blutverlust während des operativen Eingriffs</li> <li>• Anzahl an benötigten Transfusionen während des operativen Eingriffs</li> </ul>
<p>PUPs B-LONG</p>	<p>open-label, parallel</p>	<p>Bisher unbehandelte Patienten (PUP) mit schwerer Hämophilie B (<math>\leq 2</math> I. E./dl)</p>	<p>n = 33</p> <p>Nach Studieneinschluss konnten die Patienten nach Maßgabe des Prüfarztes zunächst nach Bedarf mit Eftrenonacog alfa behandelt werden, bevor auf eine prophylaktische Behandlung gewechselt wurde.</p> <p>Die Dauer der Bedarfsbehandlung lag im Ermessen des Prüfarztes unter</p>	<p>Die Studie wurde beendet, nachdem mindestens 20 Patienten 50 ED erreicht hatten.</p> <p>Es wurden keine Interimsanalysen oder sonst. Datenschnitte durchgeführt.</p>	<p>International</p> <p>11 Länder (Australien, Dänemark, Frankreich, Irland, Italien, Niederlande, Neuseeland, Polen, Schweden, Vereinigtes</p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklung von Inhibitoren</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen (spontan und traumatisch) pro Patient</li> <li>• Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient</li> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (Vier-Punkte-Bewertungsskala) durch den Prüfarzt oder die</li> </ul>

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

	Berücksichtigung des lokalen Behandlungsstandards. Auf Grund der allgemeinen, international gültigen Behandlungsstandards wurde jedoch davon ausgegangen, dass spätestens vor oder direkt nach der dritten Gelenkblutung mit einer prophylaktischen Behandlung begonnen wird. (Details siehe Tabelle 4-45)	Königreich und USA) 11/2014 – 08/2019	Eltern / Erziehungsberechtigten des Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Expositionstagen pro Patient und Jahr</li> <li>• Jährlicher Verbrauch an Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Verhinderung von Blutungen</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden</li> <li>• Inkrementelle <i>Recovery</i></li> </ul> <b>Explorative Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Via Fragebögen erfasste Veränderungen hinsichtlich des Einflusses der Erkrankung und Behandlung auf Schule, Arbeit und die Erziehungsberechtigten</li> </ul>
--	--	--	---

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weiter Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa</b>					
B-LONG	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b> (100 I. E./kg KG alle 10 Tage, Anpassung des Intervalls möglich)	<b>Bedarfsbehandlung</b>	<b>Perioperatives Management</b>	s. Angaben bei den Beschreibungen der einzelnen Therapiearme

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
	<p>(50 I. E./kg KG 1× pro Woche, Anpassung der Dosis möglich)</p> <p><u>Detailbeschreibung:</u> Die Patienten werden in 2 Subgruppen unterteilt</p> <p>1. Gruppe „Sequential PK“</p> <p>PK-Profil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Baseline PK für Nonacog alfa</li> <li>b) Baseline PK für Eftrenonacog alfa</li> <li>c) Wiederholte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa zum Zeitpunkt Woche 26</li> </ul> <p>Alle Patienten der Gruppe 1 werden für 52 Wochen (± 1 Woche) mit Eftrenonacog alfa behandelt. Patienten erhalten eine einzelne intravenöse Dosis Nonacog alfa (50 I. E./kg KG) über 10 min (± 2 min) gefolgt von einer 4tägigen Probenahme für PK-Bestimmung. Jeder</p>	<p><u>Detailbeschreibung:</u> Die Patienten wurden insgesamt 26 Wochen (ca. 50 ED) in der Studie mit Eftrenonacog alfa behandelt.</p> <p>Eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 100 I. E./kg KG wird intravenös über 10 min (± 2 min) verabreicht. Die Probenahme zur Bestimmung des PK-Profiles findet über bis zu 336 Stunden (Tag 14) statt. Nach einer <i>Wash-Out</i>-Phase von mindestens 336 Stunden, wird die PK-Bestimmung wiederholt.</p>	<p>Patienten in Gruppe 3 bekommen nach Bedarf Eftrenonacog alfa für bis zu 52 (± 1) Wochen.</p> <p>Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Aktivität zu wählen. Die empfohlene FIX-Aktivität zur Behandlung einer Blutung liegt zwischen 20 – 100 I. E./dl [58].</p>	<p>Die individuelle Dosierung für die Behandlung zur operativen Prophylaxe war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Eingriffs und ggf. FIX-Restaktivität zu wählen.</p> <p>Empfohlene FIX-Aktivitäten für Operationen liegen zwischen 30 – 60 I. E./dl bei kleineren Eingriffen und zwischen 80 – 100 I. E./dl bei größeren Eingriffen [58].</p>	

	<p>Patient erhält anschließend eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 I. E./kg KG über 10 min (<math>\pm</math> 2 min) gefolgt von einer 10-tägigen Probenahme für die PK-Bestimmung.</p> <p>Nach Abschluss der sequentiellen PK-Probenahme fahren die Patienten zwischen den Visiten mit einer wöchentlichen Applikation von Eftrenonacog alfa fort, entweder mit einer Dosis von 50 I. E./kg KG oder einer abweichenden Dosis, die durch die Baseline-PK-Bestimmung definiert worden war.</p> <p>Zu Woche 26 wurde die PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa mit einer einzelnen intravenösen Dosis (50 I. E./kg KG) wiederholt. Danach kehren die Patienten zu ihrer wöchentlichen Applikation zurück bis insgesamt 52 (<math>\pm</math> 2) Wochen Behandlung erreicht sind, so dass die Patienten mindestens 50 ED in der Studie erfahren.</p>	<p>Nach der PK-Bestimmung werden die Patienten initial entweder mit 100 I. E./kg KG alle 10 Tage oder einem individuell aus der PK-Bestimmung abgeleiteten Intervall behandelt, dass so ausgerichtet ist, dass ein Ziel-Talspiegel von 1 – 3 % oberhalb des Baseline-Wertes für bis zu 50 ED nicht unterschritten wird.</p>			
--	--	---	--	--	--



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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	<p>2. Gruppe „Non-sequential PK“</p> <p>Für diese Patienten findet zur eine gekürzte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa statt. Die Patienten erhalten eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa zu 50 I. E./kg KG über 10 min (± 2 min) gefolgt von einem gekürzten 10-tägigen Probenahmezeitraum. Anschließend nehmen die Patienten Eftrenonacog alfa in einwöchigen Intervallen mit einer Dosis von 50 I. E./kg KG oder der Dosis, die über die Baseline-Bestimmung definiert worden ist. Diese Behandlung erfolgt bis zu 52 (± 1) Wochen.</p>				
Kids B-LONG	<p><b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b> mit Eftrenonacog alfa; Dosierungsregime zum Studienbeginn: 50 – 60 I. E./kg KG einmal wöchentlich</p>	-	-		<p><b>Perioperatives Management;</b> Dosierung von Eftrenonacog alfa nach Bedarf</p>

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weiter Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	<p>Alle eingeschlossenen Patienten durchliefen auch eine sequentielle Untersuchung der Pharmakokinetik-Profile von Eftrenonacog alfa und dem vor Studienbeginn verwendeten Faktor-IX-Präparat; vor der Pharmakokinetik-Untersuchung fand eine <i>Wash-Out</i>-Phase statt.</p> <p>Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Restaktivität zu wählen. Die empfohlene FIX-Aktivität zur Behandlung einer Blutung liegt zwischen 20 – 100 I. E./dl lag [58].</p>				<p>Operative Eingriffe während der Studie waren unter der Voraussetzung erlaubt, dass die Pharmakokinetik-Bewertung abgeschlossen war und der Patient mindestens 3 ED erhalten hatte, ohne dass Sicherheitsbedenken aufgetreten sind. Die empfohlene FIX-Aktivität für Operationen liegt zwischen 30 – 60 I. E./dl bei kleineren Eingriffen und zwischen 80 – 100 I. E./dl bei größeren Eingriffen [58].</p>
B-YOND	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe (alle Altersgruppen):</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe (Intervall):</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe:</b>	<b>Bedarfsbehandlung:</b>	<b>Perioperatives Management:</b>

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weiter Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	ca. 20 – 100 I. E./kg KG einmal wöchentlich. Die Dosierung basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet.	ca. 100 I. E./kg KG alle 8 – 16 Tage oder zweimal pro Monat. Das Dosierungsintervall basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet.	Wenn durch die beiden oben genannten Dosierungsmöglichkeiten eine optimale Prophylaxe des Patienten nicht erreicht werden konnte, konnte der Behandler das Dosierungsschema weiter anpassen. Eine solche Anpassung erforderte eine Konsultation des klinischen Monitors.	Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Restaktivität zu wählen. Die empfohlene FIX-Aktivität zur Behandlung einer Blutung liegt zwischen 20 – 100 I. E./dl [58].	Die individuelle Dosierung für die Behandlung zur operativen Prophylaxe war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Eingriffs und ggf. FIX-Restaktivität zu wählen. Die empfohlene FIX-Aktivität für Operationen liegt zwischen 30 – 60 I. E./dl bei kleineren Eingriffen und zwischen 80 – 100 I. E./dl bei größeren Eingriffen [58].
PUPs B-LONG	<b>Prophylaktische Behandlung</b> Entsprechend den internationalen Behandlungsstandards sollten Patienten spätestens nach der dritten Gelenkblutung auf eine prophylaktische Behandlung umgestellt werden. Die initiale Dosisempfehlung war	<b>Bedarfsbehandlung:</b> Nach Studieneinschluss konnten die Patienten nach Maßgabe des Prüfarztes zunächst nach Bedarf mit Eftrenonacog alfa behandelt werden, bevor auf eine prophylaktische Behandlung gewechselt wurde. Die Dauer der Bedarfsbehandlung lag im Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung des			<b>Immuntoleranzinduktion (ITI):</b> Patienten, bei denen sich im Studienverlauf Inhibitoren entwickelten, konnten mit <i>Bypassing</i> -Präparaten behandelt werden. Bei niedrigen Titern des Inhibitors konnte die Studie nach Maßgabe des Prüfarztes mit derselben oder einer höheren Dosis Eftrenonacog alfa fortgesetzt werden. Sobald Blutungen aus Sicht des Prüfarztes bei Patienten mit niedrigen Titern des Inhibitors

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

	<p>50 I. E./kg KG einmal wöchentlich.</p> <p>Anpassungen der Dosis bzw. des Intervalls konnten auf Basis der individuellen inkrementellen <i>Recovery</i>, gemessenen FIX-Talspiegeln, physischer Aktivität des Patienten sowie Blutungsmuster unter Berücksichtigung lokaler Behandlungsstandards vorgenommen werden.</p> <p>Für eventuelle Operationen während der Studie konnten zusätzliche Injektionen mit Eftrenonacog alfa vorgenommen werden, um FIX-Spiegel nach Maßgabe des Prüfarztes und unter Berücksichtigung des geplanten Eingriffs zu erreichen. Kleine Operationen konnten während der gesamten Studienzeit vorgenommen werden, größere Operationen waren erst erlaubt, nachdem der Patient mindestens 3 ED Eftrenonacog alfa erhalten hatte, ohne dass Sicherheitsbedenken aufgetreten sind.</p>	<p>lokalen Behandlungsstandards.</p> <p>Auf Grund der allgemeinen, international gültigen Behandlungsstandards wurde jedoch davon ausgegangen, dass spätestens vor oder direkt nach der dritten Gelenkblutung mit einer prophylaktischen Behandlung begonnen wird.</p> <p>Die zur Bedarfsbehandlung eingesetzte Dosis lag im Ermessen des Prüfarztes, wobei die im Studienprotokoll enthaltenen Dosierungsleitlinien berücksichtigt werden sollten.</p>			<p>nicht mehr verlässlich mit Eftrenonacog alfa kontrolliert werden konnten, oder wenn hohe Titer des Inhibitors (<math>\geq 5</math> B.E./ml) vorlagen, bestand die Möglichkeit eine ITI einzuleiten.</p> <p>Dazu wurde nach Wahl des Prüfarztes und in Zusammenarbeit mit dem klinischen Monitor ein etabliertes ITI-Regime zur Behandlung mit Eftrenonacog alfa gewählt und vom medizinischen Studiendirektor bestätigt. Dieses ITI-Regime konnte im weiteren Verlauf, mit erneuter Zustimmung des medizinischen Studiendirektors, angepasst werden. Zur Durchführung einer ITI mit Eftrenonacog alfa mussten Patienten oder deren Erziehungsberechtigte eine separate Einverständniserklärung ausfüllen.</p> <p>Die ITI konnte für bis zu 24 Monate oder dem Ende der Studie durchgeführt werden. Eine erfolgreiche ITI wurde als zwei negative, konsekutive Messungen auf Inhibitoren oder eine inkrementelle <i>Recovery</i> von <math>\geq 66</math> % der Baseline bzw. des zu erwartenden Wertes definiert.</p>
--	---	---	--	--	--

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weiter Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
BE: Bethesda-Einheit; ED: Expositionstag; FIX: Gerinnungsfaktor IX; I. E.: Internationale Einheit; ITI: Immun-Toleranz-Induktion; PK: Pharmakokinetik					

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie B-LONG

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Bedarfs- behandlung N = 27</b>	<b>Perioperatives Management N = 12</b>
<b>B-LONG, FAS</b>				
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	28 (12; 71)	33 (12; 62)	36 (14; 64)	34,5 (17; 61)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	70,2 (45,2; 186,7)	76,0 (50,0; 128,0)	65,0 (45,0; 91,7)	65,0 (47,9; 100,5)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Median (Min; Max)	24,3 <sup>a</sup> (16,3; 49,6)	25,7 (18,6; 36,6)	24,2 (15,2; 29,4)	22,9 (18,3; 32,8)
Ethnische Gruppe, n (%)				
Hellhäutig	41 (65,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	6 (50,0)
Dunkelhäutig	7 (11,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	2 (16,7)
Asiatische Abstammung	7 (11,1)	7 (24,1)	14 (51,9)	2 (16,7)
Native American oder aus Alaska	0	0	1 (3,7)	0
Andere	8 (12,7)	2 (6,9)	0	2 (16,7)
Region, n (%)				
Europa	21 (33,3)	12 (41,4)	2 (7,4)	3 (25,0)
Nord-Amerika	18 (28,6)	7 (24,1)	11 (40,7)	4 (33,3)
Andere	24 (38,1)	10 (34,5)	14 (51,9)	5 (41,7)
FIX-Level, n (%)				
< 1 I. E./dl	50 (79,4)	22 (75,9)	26 (96,3)	9 (75,0)
1 – 2 I. E./dl	13 (20,6)	7 (24,1)	1 (3,7)	3 (25,0)
Dosierungsregime vor Studienbeginn, n (%)				
Prophylaxe	33 (53,2) <sup>1</sup>	15 (51,7)	0 (0)	5 (41,7)
Bedarfsbehandlung	29 (46,8) <sup>1</sup>	14 (48,3)	27 (100)	7 (58,3)
Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt Median (Min; Max)	10,5 (0; 70)	10,0 (0; 100)	18,0 (5; 50)	11,0 (0; 40)
Patienten mit ≥ 1 Zielgelenk	36 (57,1)	8 (27,6)	14 (51,9)	8 (66,7)
HIV-positiv, n (%)	5 (7,9)	1 (3,4)	2 (7,4)	2 (16,7)
HCV-positiv, n (%)	38 (60,3)	15 (51,7)	14 (51,9)	7 (58,3)
<sup>1</sup> Dosierungsregime vor Studienbeginn ist bei einem Patienten unbekannt, die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Patienten mit vorhandenen Werten. BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full-Analysis-Set; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; I. E.: Internationale Einheit				

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie Kids B-LONG

	<b>&lt; 6 Jahre</b> N = 15	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b> N = 15	<b>Gesamt</b> N = 30
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	2 (1; 4)	8 (6; 11)	5 (1; 11)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	15,6 (13,5; 25,4)	32,05 (20,7; 54,5)	21,75 (13,5; 54,5)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Median (Min; Max)	17,49 (14,6; 22,7)	17,41 (12,5; 29,0)	17,45 (12,5; 29,0)
Ethnische Gruppe, n (%)			
Hellhäutig	12 (80,0)	10 (66,7)	22 (73,3)
Dunkelhäutig	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (6,7)
Asiatische Abstammung	2 (13,3)	3 (20,0)	5 (16,7)
Andere	0	1 (6,7)	1 (3,3)
Region, n (%)			
Europa	4 (26,7)	7 (46,7)	11 (36,7)
Nord-Amerika	9 (60,0)	5 (33,3)	14 (46,7)
Andere	2 (13,3)	3 (20,0)	5 (16,7)
Faktor-IX-Level, n (%)			
< 1 I. E./dl	12 (80,0)	13 (86,7)	25 (83,3)
1 – 2 I. E./dl	3 (20,0)	2 (13,3)	5 (16,7)
Dosierungsregime vor Studienbeginn, n (%)			
Prophylaxe	15 (100,0)	15 (100,0)	30 (100,0)
Anzahl an Blutungen in den zwölf Monaten vor Studieneintritt Median (Min; Max)	3 (0; 17)	2 (0; 72)	3 (0; 72)
Patienten mit Zielgelenken, n (%)	0 (0)	1 (6,7)	1 (3,3)
HIV-positiv, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Unbekannt bei 5 (33,3)	Unbekannt bei 3 (20,0)	Unbekannt bei 8 (26,7)
HCV-positiv, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Unbekannt bei 8 (53,3)	Unbekannt bei 6 (40,0)	Unbekannt bei 14 (46,7)
BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full-Analysis-Set; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; I. E.: Internationale Einheit			

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

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie B-YOND

	Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung	Perioperatives Management	Gesamt
<b>B-YOND, FAS</b>						
<b>Patienten aus B-LONG</b>						
N	51	31	17	15	15	93
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	29,0 (13; 62)	34,0 (13; 63)	33,0 (19; 63)	25,0 (20; 62)	42 (18; 63)	29,0 (13; 63)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	69,30 (45,0; 173,8)	76,00 (50; 122,5)	72,80 (47,1; 173,8)	64,80 (45,0; 93,9)	70,00 (47,1; 98,0)	72,20 (45,0; 173,8)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Median (Min; Max)	24,5 (15; 46)	25,7 (18; 36)	25,2 (18; 46)	23,5 (15; 31)	23,8 (18; 33)	24,5 (15; 46)
Ethnische Gruppe, n (%)						
Hellhäutig	26 (51,0)	16 (51,6)	10 (58,8)	4 (26,7)	8 (53,3)	47 (50,5)
Dunkelhäutig	7 (13,7)	2 (6,5)	1 (5,9)	1 (6,7)	2 (13,3)	9 (9,7)
Asiatische Abstammung	12 (23,5)	9 (29,0)	2 (11,8)	10 (66,7)	2 (13,3)	27 (29,0)
Andere	6 (11,8)	4 (12,9)	4 (23,5)	0	3 (20,0)	10 (10,8)
Region, n (%)						
Europa	11 (21,6)	15 (48,4)	2 (11,8)	1 (6,7)	4 (26,7)	23 (24,7)
Nord-Amerika	14 (27,5)	4 (12,9)	6 (35,3)	4 (26,7)	2 (13,3)	23 (24,7)
Andere	26 (51,0)	12 (38,7)	9 (52,9)	10 (66,7)	9 (60,0)	47 (50,0)
<b>Patienten aus Kids B-LONG (&lt; 6 Jahre)</b>						
N	13	0	1	0	0	13
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	3,0 (3; 5)	0	4,0 (4; 4)	0	0	3,0 (3; 5)
Gewicht [kg],	17,70 (14,7; 28,0)	0	17,60 (17,6; 17,6)	0	0	17,70 (14,7; 28,0)



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

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>	<b>Perioperatives Management</b>	<b>Gesamt</b>
Median (Min; Max)						
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Median (Min; Max)	17,0 (15; 20)	0	17,4 (17; 17)	0	0	17,0 (15; 20)
Ethnische Gruppe, n (%)						
Hellhäutig	10 (76,9)	0	1 (100,0)	0	0	10 (76,9)
Dunkelhäutig	1 (7,7)	0	0	0	0	1 (7,7)
Asiatische Abstammung	2 (15,4)	0	0	0	0	2 (15,4)
Andere	0	0	0	0	0	0
Region, n (%)						
Europa	4 (30,8)	0	1 (100,0)	0	0	4 (30,8)
Nord-Amerika	8 (61,5)	0	0	0	0	8 (61,5)
Andere	1 (7,7)	0	0	0	0	1 (7,7)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>						
N	10	5	1	0	1	14
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	9,0 (7; 10)	11,0 (9; 12)	12,0 (12; 12)	0	10 (10; 10)	9,5 (7; 12)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	39,70 (24,0; 65,5)	39,60 (34,5; 57,7)	57,70 (57,7; 57,7)	0	34,00 (34,0; 34,0)	39,70 (24,0; 65,5)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Median (Min; Max)	18,5 (13; 32)	18,3 (17; 22)	20,2 (20; 20)	0	17,0 (17; 17)	18,5 (13; 32)
Ethnische Gruppe, n (%)						
Hellhäutig	5 (50,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	0	0	9 (64,3)
Dunkelhäutig	1 (10,0)	0	0	0	0	1 (7,1)
Asiatische Abstammung	3 (30,0)	0	0	0	0	3 (21,4)
Andere	1 (10,0)	0	0	0	1 (100,0)	1 (7,1)

---

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

---

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>	<b>Perioperatives Management</b>	<b>Gesamt</b>
Region, n (%)						
Europa	6 (60,0)	2 (40,0)	0	0	0	7 (50,0)
Nord-Amerika	1 (10,0)	3 (60,0)	1 (100,0)	0	0	4 (28,6)
Andere	3 (30,0)	0	0	0	1 (100,0)	3 (21,4)
BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit						

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie PUPs B-LONG

	<b>Bedarfs- behandlung</b>	<b>Prophylaxe</b>	<b>ITI</b>	<b>Gesamt</b>
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>				
N	22	28	0	33
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	0,45 (0,08; 2,00)	0,63 (0,08; 2,00)	0	0,60 (0,08; 2,00)
Alterskategorie, n (%)				
< 1 Jahr	19 (86,4)	22 (78,6)	0	26 (78,8)
1	2 (9,1)	5 (17,9)	0	5 (15,2)
2	1 (4,5)	1 (3,6)	0	2 (6,1)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	7,56 (4,6; 16,0)	9,03 (4,6; 17,0)	0	9,00 (4,6; 17,0)
Ethnische Gruppe, n (%)				
Hellhäutig	16 (72,7)	19 (67,9)	0	22 (66,7)
Dunkelhäutig	0	1 (3,6)	0	1 (3,0)
Asiatische Abstammung	0	1 (3,6)	0	1 (3,0)
Andere	3 (13,6)	3 (10,7)	0	5 (15,2)
Nicht berichtet <sup>1</sup>	3 (13,6)	4 (14,3)	0	4 (12,1)
Region, n (%)				
Europa	13 (59,1)	17 (60,7)	0	20 (60,6)
Nord-Amerika	7 (31,8)	9 (32,1)	0	11 (33,3)
Andere	2 (9,1)	2 (7,1)	0	2 (6,1)
Faktor-IX-Level, n (%)				
≤ 2 I. E./dl	22 (100,0)	28 (100,0)	0	33 (100,0)
Anzahl an Blutungen in den drei Monaten vor Studieneintritt Median (Min; Max)				
Gesamt	0,0 (0 – 2)	0,0 (0 – 5)	0	0,0 (0 – 5)
Spontan	0,0 (0 – 1)	0,0 (0 – 3)	0	0,0 (0 – 3)
Traumatisch	0,0 (0 – 2)	0,0 (0 – 5)	0	0,0 (0 – 5)
Tage seit der Hämophilie-Diagnose Median (Min, Max)	84,0 (0; 901)	88,5 (0; 755)	0	88,0 (0; 901)
FIX-Genotyp bei Screening, n (%)				
Missense-Mut.	10 (45,5)	12 (42,9)	0	14 (42,4)
Nonsense-Mut.	4 (18,2)	11 (39,3)	0	11 (33,3)
Promoter / Regulator-Mut.	2 (9,1)	0	0	2 (6,1)
Strukturveränderung > 50 bp	1 (4,5)	0	0	1 (3,0)

	<b>Bedarfs- behandlung</b>	<b>Prophylaxe</b>	<b>ITI</b>	<b>Gesamt</b>
Frameshift-Mut.	1 (4,5)	1 (3,6)	0	1 (3,0)
Splice-Site-Veränderung	1 (4,5)	1 (3,6)	0	1 (3,0)
Unbekannt	3 (13,6)	3 (10,7)	0	3 (9,1)
Familiäre Historie von Inhibitoren, n (%)				
Ja	2 (9,1)	4 (14,3)	0	6 (18,2)
Nein	0	0	0	0
Unbekannt	20 (90,9)	24 (85,7)	0	27 (81,8)
HIV-Status beim Screening				
Negativ	9 (40,9)	10 (35,7)	0	12 (36,4)
Unbekannt	13 (59,1)	18 (64,3)	0	21 (63,6)
HBV-Status beim Screening				
Negativ	2 (9,1)	2 (7,1)	0	3 (9,1)
Unbekannt	20 (90,9)	26 (92,9)	0	30 (90,9)
HCV-Status beim Screening				
Negativ	2 (9,1)	1 (3,6)	0	2 (6,1)
Unbekannt	20 (90,9)	27 (96,4)	0	31 (93,9)

<sup>1</sup> Nicht berichtet auf Grund von Vertraulichkeitsbestimmungen.  
bp: Basenpaar; FAS: Full-Analysis-Set; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; I. E.: Internationale Einheit; ITI: Immun-Toleranz-Induktion

Tabelle 4-50: Exposition mit Eftrenonacog alfa in Studie B-LONG – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>
<b>B-LONG, FAS</b>			
Kumulierter Zeitraum unter Exposition mit Eftrenonacog alfa, n (%)			
≥ 13 Wochen	61 (96,8)	26 (96,3)	27 (100,0)
≥ 26 Wochen	58 (92,1)	26 (96,3)	27 (100,0)
≥ 39 Wochen	58 (92,1)	26 (96,3)	25 (92,6)
≥ 52 Wochen	30 (47,6)	20 (74,1)	5 (18,5)
MW (SD)	48,4 (11,75)	57,7 (14,49)	44,1 (6,31)
Median (Min; Max)	51,6 (< 1; 57)	58,3 (< 1; 77)	40,9 (28; 54)
Expositionstage mit Eftrenonacog alfa, n (%)			
MW (SD)	52,5 (12,81)	37,3 (10,73)	18,8 (8,49)

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

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>
Median (Min; Max)	55,0 (1; 73)	37,0 (1; 55)	16,0 (4; 35)
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten Patienten. Ein Expositionstag ist definiert als die Dauer von 24 Stunden, in denen eine oder mehrere Injektionen Eftrenonacog alfa verabreicht wurden. FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; SD: Standardabweichung;			

Tabelle 4-51: Exposition mit Eftrenonacog alfa in Studie Kids B-LONG – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>&lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
Kumulierter Zeitraum unter Exposition mit Eftrenonacog alfa, n (%)			
≥ 13 Wochen	14 (93,3)	15 (100,0)	29 (96,7)
≥ 26 Wochen	13 (86,7)	15 (100,0)	28 (93,3)
≥ 39 Wochen	11 (73,3)	14 (93,3)	25 (83,3)
≥ 50 Wochen	4 (26,7)	8 (53,3)	12 (40,0)
MW (SD)	42,0 (12,81)	48,8 (3,64)	45,4 (9,87)
Median (Min; Max)	48,0 (12; 52)	50,0 (37; 52)	49,4 (12; 52)
Expositionstage mit Eftrenonacog alfa, n (%)			
MW (SD)	43,6 (14,27)	52,7 (7,13)	48,1 (12,00)
Median (Min; Max)	51,0 (13; 54)	52,0 (33; 70)	52,0 (13; 70)
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten Patienten. Ein Expositionstag ist definiert als die Dauer von 24 Stunden, in denen eine oder mehrere Injektionen Eftrenonacog alfa verabreicht wurden. FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; SD: Standardabweichung;			

Tabelle 4-52: Exposition mit Eftrenonacog alfa in Studie B-YOND – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
<b>B-YOND</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
N	51	31	17	15
Kumulierter Zeitraum unter Exposition mit Eftrenonacog alfa, n (%)				
≥ 13 Wochen	47 (92,2)	30 (96,8)	16 (94,1)	12 (80,0)
≥ 26 Wochen	44 (86,3)	30 (96,8)	15 (88,2)	12 (80,0)
≥ 39 Wochen	41 (80,4)	29 (93,5)	13 (76,5)	12 (80,0)
≥ 52 Wochen	40 (78,4)	29 (93,5)	13 (76,5)	12 (80,0)
≥ 65 Wochen	39 (76,5)	27 (87,1)	12 (70,6)	11 (73,3)
≥ 78 Wochen	39 (76,5)	27 (87,1)	12 (70,6)	10 (66,7)
≥ 91 Wochen	39 (76,5)	26 (83,9)	12 (70,6)	9 (60,0)
≥ 104 Wochen	33 (64,7)	25 (80,6)	11 (64,7)	9 (60,0)
≥ 117 Wochen	30 (58,8)	24 (77,4)	11 (64,7)	8 (53,3)
≥ 130 Wochen	28 (54,9)	22 (71,0)	7 (41,2)	7 (46,7)
≥ 143 Wochen	25 (49,0)	20 (64,5)	6 (35,3)	6 (40,0)
≥ 156 Wochen	23 (45,1)	20 (64,5)	6 (35,3)	5 (33,3)
≥ 169 Wochen	23 (45,1)	20 (64,5)	6 (35,3)	5 (33,3)
≥ 182 Wochen	23 (45,1)	20 (64,5)	6 (35,3)	5 (33,3)
≥ 195 Wochen	23 (45,1)	20 (64,5)	6 (35,3)	5 (33,3)
≥ 208 Wochen	21 (41,2)	12 (38,7)	6 (35,3)	5 (33,3)
≥ 221 Wochen	18 (35,3)	9 (29,0)	6 (35,3)	5 (33,3)
≥ 234 Wochen	18 (35,3)	9 (29,0)	6 (35,3)	4 (26,7)
≥ 247 Wochen	16 (31,4)	8 (25,8)	5 (29,4)	3 (20,0)
≥ 260 Wochen	13 (25,5)	5 (16,1)	2 (11,8)	2 (13,3)
≥ 273 Wochen	5 (9,8)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)
MW (SD)	157,24 (96,94)	180,49 (77,14)	142,44 (96,48)	134,26 (99,49)
Median (Min; Max)	140,0 (4,2; 280,0)	206,03 (12,0; 275,0)	125,15 (6,9; 266,0)	124,40 (0,0; 272,0)
Expositionstage mit Eftrenonacog alfa, n (%)				
MW (SD)	166,96 (102,5)	131,42 (83,4)	176,35 (112,69)	53,67 (49,45)
Median (Min; Max)	169,00 (4,0; 327,0)	110,00 (9,0; 369,0)	146,00 (7,0; 431,0)	52,00 (0,0; 164,0)

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

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>				
N	13	0	1	0
Kumulierter Zeitraum unter Exposition mit Eftrenonacog alfa, n (%)				
≥ 13 Wochen	12 (92,3)	0	1 (100,0)	0
≥ 26 Wochen	12 (92,3)	0	1 (100,0)	0
≥ 39 Wochen	12 (92,3)	0	1 (100,0)	0
≥ 52 Wochen	7 (53,8)	0	1 (100,0)	0
≥ 65 Wochen	5 (38,5)	0	1 (100,0)	0
≥ 78 Wochen	5 (38,5)	0	1 (100,0)	0
≥ 91 Wochen	4 (30,8)	0	1 (100,0)	0
≥ 104 Wochen	4 (30,8)	0	0 (0)	0
≥ 117 Wochen	4 (30,8)	0	0 (0)	0
≥ 130 Wochen	3 (23,1)	0	0 (0)	0
≥ 143 Wochen	2 (15,4)	0	0 (0)	0
≥ 156 Wochen	1 (7,7)	0	0 (0)	0
≥ 169 Wochen	1 (7,7)	0	0 (0)	0
MW (SD)	79,56 (51,74)	0	99,32 (-)	0
Median (Min; Max)	52,85 (7,9; 177,0)	0	99,32 (99,3; 99,3)	0
Expositionstage mit Eftrenonacog alfa, n (%)				
MW (SD)	81,15 (53,05)	0	157,00 (-)	0
Median (Min; Max)	55,00 (8,0; 176,0)	0	157,00 (157,0; 157,0)	0
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
N	10	5	1	0
Kumulierter Zeitraum unter Exposition mit Eftrenonacog alfa, n (%)				
≥ 13 Wochen	9 (90,0)	4 (80,0)	1 (100,0)	0
≥ 26 Wochen	9 (90,0)	4 (80,0)	1 (100,0)	0
≥ 39 Wochen	9 (90,0)	4 (80,0)	1 (100,0)	0
≥ 52 Wochen	8 (80,0)	4 (80,0)	0 (0)	0
≥ 65 Wochen	8 (80,0)	4 (80,0)	0 (0)	0
≥ 78 Wochen	8 (80,0)	3 (60,0)	0 (0)	0
≥ 91 Wochen	8 (80,0)	2 (40,0)	0 (0)	0
≥ 104 Wochen	8 (80,0)	2 (40,0)	0 (0)	0
≥ 117 Wochen	8 (80,0)	2 (40,0)	0 (0)	0

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

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
≥ 130 Wochen	8 (80,0)	2 (40,0)	0 (0)	0
≥ 143 Wochen	8 (80,0)	2 (40,0)	0 (0)	0
≥ 156 Wochen	6 (60,0)	2 (40,0)	0 (0)	0
≥ 169 Wochen	6 (60,0)	2 (40,0)	0 (0)	0
≥ 182 Wochen	2 (20,0)	1 (20,0)	0 (0)	0
≥ 195 Wochen	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0
MW (SD)	146,52 (66,00)	104,63 (76,61)	50,01 (-)	0
Median (Min; Max)	175,66 (4,4; 201,1)	88,32 (2,9; 183,9)	50,01 (50,0; 50,0)	0
Expositionstage mit Eftrenonacog alfa, n (%)				
MW (SD)	144,40 (64,13)	76,60 (57,98)	90,00 (-)	0
Median (Min; Max)	165,00 (3,0; 202,0)	54,00 (4,0; 141,0)	90,00 (90,0; 90,0)	0
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten Patienten. Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von B-YOND werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein. Ein Expositionstag ist definiert als die Dauer von 24 Stunden, in denen eine oder mehrere Injektionen Eftrenonacog alfa verabreicht wurden. MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; SD: Standardabweichung;				

Tabelle 4-53: Exposition mit Eftrenonacog alfa in Studie PUPs B-LONG – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Bedarfsbehandlung N = 22</b>	<b>Prophylaxe N = 28</b>	<b>ITI N = 0</b>
<b>PUPs B-LONG</b>			
Kumulierter Zeitraum unter Exposition mit Eftrenonacog alfa, n (%)			
≥ 13 Wochen	15 (68,2)	27 (96,4)	0
≥ 26 Wochen	10 (45,5)	25 (89,3)	0
≥ 39 Wochen	6 (27,3)	23 (82,1)	0
≥ 52 Wochen	3 (13,6)	18 (64,3)	0
≥ 65 Wochen	3 (13,6)	17 (60,7)	0
≥ 78 Wochen	3 (13,6)	14 (50,0)	0
≥ 91 Wochen	3 (13,6)	11 (39,3)	0
≥ 104 Wochen	1 (4,5)	5 (17,9)	0
≥ 117 Wochen	1 (4,5)	3 (10,7)	0



	<b>Bedarfsbehandlung</b> N = 22	<b>Prophylaxe</b> N = 28	<b>ITI</b> N = 0
≥ 130 Wochen	1 (4,5)	1 (3,6)	0
MW (SD)	35,36 (38,62)	73,06 (34,62)	0
Median (Min; Max)	22,86 (0,3; 164,2)	77,50 (10,1; 134,0)	0
Expositionstage mit Eftrenonacog alfa, n (%)			
MW (SD)	4,2 (5,94)	75,1 (34,83)	0
Median (Min; Max)	2,5 (0; 26)	81,5 (10; 136)	0
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten Patienten. Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von PUPs B-LONG werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein. Ein Expositionstag ist definiert als die Dauer von 24 Stunden, in denen eine oder mehrere Injektionen Eftrenonacog alfa verabreicht wurden. MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; SD: Standardabweichung;			

*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.*

### **Allgemeines zum vorliegenden Studienprogramm für Eftrenonacog alfa**

Es handelt sich bei der klinischen Bewertung von einem neuen FIX-Präparat um einen besonders gelagerten Fall, bei dem neben einer Untersuchung der verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften die eigentlich bekannte Wirksamkeit einer Substanz in klinischen Studien verifiziert wird. Darüber hinaus wird geprüft, ob von dem bekannten Sicherheitsprofil abweichende Risiken identifiziert werden können. Da es sich hier um eine besondere Fallkonstellation handelt (sehr wenige Patienten, Wirksamkeit ist bekannt, Wirksamkeit und Sicherheit müssen dennoch nachgewiesen werden), hat die EMA für die Durchführung von Studien mit neuen FIX-Präparaten eine eigene Leitlinie erstellt und führt momentan die zweite Revision dieser Leitlinie durch [2-4]. In dieser Leitlinie wird unter anderem dargelegt, wie ein

Studienprogramm aussehen muss, das ausreichende Evidenz für die valide Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines FIX-Präparats liefert.

So soll das Studienkonzept einem Stufenverfahren folgen, in dem das Risiko für die Patienten minimal gehalten wird [3]. In einem ersten Schritt wird dabei die Pharmakokinetik (PK) in vorbehandelten Patienten (Previously Treated Patients, PTP)  $\geq 12$  Jahre untersucht, bevor mit der Prüfung von klinischer Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientengruppe begonnen wird. Sobald mind. 50 ED für 10 Patienten  $\geq 12$  Jahre vorliegen, kann im nächsten Schritt die Untersuchung der PK bei Kindern (6 bis  $< 12$  Jahre) erfolgen, an die sich wiederum die Prüfung von klinischer Wirksamkeit und Sicherheit anschließt. Zudem sollen gleichzeitig alle Parameter auch bei Kindern  $< 6$  Jahre untersucht werden. In der Ursprungsversion der Leitlinie von 2012 [2] sowie der ersten Überarbeitung von 2015 [3] sollten im dritten Schritt noch Daten von bisher nicht mit FIX-Präparaten behandelten Patienten (Previously Untreated Patients, PUP) im Rahmen einer klinischen Studie erhoben werden. Im aktuellen Entwurf der zweiten Überarbeitung der Leitlinie [4] entfällt die Notwendigkeit expliziter PUP-Studien mit der Begründung, dass die Vielzahl der aktuellen Entwicklungen im Anwendungsgebiet und niedrige Inzidenz der Erkrankung die Durchführung von informativen Studien in einer aussagekräftigen Anzahl PUP nicht in einem angemessenen Zeitrahmen durchführbar ist<sup>24</sup>. Stattdessen sollen Daten zu PUP mittels strukturierter Register gesammelt werden.

Das Studienprogramm für die Zulassung von Eftrenonacog alfa wurde genau nach den Vorgaben der EMA auf Basis der Leitlinie von 2012 bzw. 2015 durchgeführt. Die pivotalen Zulassungsstudien in vorbehandelten Patienten  $\geq 12$  Jahre (B-LONG) und  $< 12$  Jahre (Kids B-LONG) werden durch eine gemeinsame anschließende Extensionsstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit (B-YOND) ergänzt, während Daten für bisher unbehandelte Patienten im Säuglings- oder Kleinkindalter in einer weiteren Studie (PUPs B-LONG) gesammelt wurden. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden Ergebnisse aller dieser Studien dargestellt.

## **Beschreibung der einzelnen Studien**

### ***B-LONG***

In der Studie B-LONG wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa bei PTP  $\geq 12$  Jahre untersucht, wobei die Teilnehmer der Studie einer von vier Behandlungsgruppen zugeordnet wurden:

- Gruppe 1: Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe
- Gruppe 2: Individualisierte Prophylaxe (Intervall)

---

<sup>24</sup> „The concurrent development of many therapeutic products for haemophilia treatment decreases the availability of previously untreated patients for CTs, suggesting that informative studies performed in a meaningful number of PUPs will not be feasible in a timely manner.” [4]

- Gruppe 3: Bedarfsbehandlung
- Gruppe 4: Perioperatives Management

Die Zuordnung erfolgte dabei nicht randomisiert und nicht verblindet. Die Wahl der Gruppe erfolgte auf Basis des Behandlungsstandards des Zentrums und unter Berücksichtigung des Patientenwunsches nach entsprechender Aufklärung. Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung erhalten haben, konnten nur in eines der beiden prophylaktischen Studienregime (Gruppe 1 oder Gruppe 2) aufgenommen werden. Patienten, die vor Studienbeginn nach Bedarfsbehandlung behandelt wurden, konnten in die Gruppen 1 – 3 eintreten. Gruppe 4 war für Patienten mit geplanten Operationen reserviert, die für den perioperativen Zeitraum aus den übrigen Studienarmen in Gruppe 4 wechseln konnten. Zudem konnten Patienten von außerhalb der Studie mit geplanten Operationen direkt in Gruppe 4 der Studie aufgenommen werden – diese Patienten konnten nach dem perioperativen Zeitraum in einen der anderen Behandlungsarme wechseln oder die Studie verlassen.

In den beiden Prophylaxe-Therapiegruppen wurde mit einer Startdosis von 50 I. E./kg KG einmal pro Woche (Gruppe 1) bzw. 100 I. E./kg KG alle 10 Tage (Gruppe 2) begonnen. In beiden Studienarmen wurde das Therapieregime so angepasst, dass ein FIX-Talspiegel von 1 – 3 % nicht unterschritten wurde, dafür konnte in Gruppe 1 die Dosis und in Gruppe 2 das Dosierungsintervall angepasst werden. Wie Tabelle 4-45 zu entnehmen ist, wurde für einen Teil der Patienten in Gruppe 1 in ausgewählten Studienzentren (Sequential PK-Subgroup) zu Baseline zusätzlich eine umfangreichere Analyse der Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa sowie die Bestimmung des PK-Profiles von Nonacog alfa vorgenommen. Das PK-Profil von Eftrenonacog alfa wurde erneut zu Woche 26 untersucht.

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation (siehe Tabelle 4-46) zeigen eine heterogene Population, die repräsentativ für eine Patientenpopulation mit schwerer Hämophilie B ist. Alle Patienten hatten zu Baseline eine FIX-Aktivität  $\leq 2$  % des Normalwertes. 50,4 % der Patienten litten unter Zielgelenken und 40,2 % waren in dem Zeitraum unmittelbar vor Studienbeginn mit einem Prophylaxe-Therapieregime behandelt worden. Die Spanne an unterschiedlichen FIX-Genotypen war ebenfalls repräsentativ, mit überwiegend (55,3 %) missense- und 18,7 % nonsense-Mutationen.

In den Gruppen 1 und 2 war der Anteil an Patienten, die vorab ein Prophylaxe-Regime erhalten hatten mit 53,2 % und 51,7 % vergleichbar. Alle Patienten in Gruppe 3 erhielten unmittelbar vor Studieneintritt lediglich Behandlung bei Bedarf. Ein Vergleich der Anzahl der auftretenden Blutungsepisoden bei Patienten in den Gruppen 1 und 2, die vorher eine Bedarfsbehandlung erhielten, mit den entsprechenden Daten der Patienten in Gruppe 3 zeigt, dass letztere weniger Blutungsepisoden erfahren hatten (siehe Tabelle 4-54). Die mediane Anzahl an Blutungsepisoden vor Eintritt in die Studie war bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 vergleichbar.

Tabelle 4-54: Anzahl an Blutungsepisoden in den letzten zwölf Monaten vor Eintritt in die Studie

Behandlungs- regime vor Studie	Gruppe 1 (N = 63)		Gruppe 2 (N = 29)		Gruppe 3 (N = 27)	
	n	Median	n	Median	n	Median
Prophylaxe	32	2,5	11	2,0	0	-
Bedarfsbehandlung	27	23,0	12	25,0	27	18,0

N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse

In Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe [Intervall]) waren mit 27,6 % weniger Patienten mit mindestens einem Zielgelenk eingeschlossen als in den Gruppen 1 und 3 (57,1 % respektive 51,9 %). In Gruppe 3 hatten dahingegen mehr Patienten (96,3 %) eine FIX-Aktivität von < 1 % als in den Gruppen 1 und 2 (79,4 % und 75,9 %). Insgesamt war der Anteil der Patienten mit einer FIX-Baseline-Aktivität von < 1 % mit über 70 % in allen Behandlungsgruppen hoch.

Die medizinische Vorgeschichte der Patienten in der Studie B-LONG war repräsentativ für eine Patientenpopulation mit schwerer Hämophilie B, die mit Gelenkschäden assoziiert ist. Im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ist auch der Anteil an Patienten mit chronischer HIV- und HCV-Begleitinfektionen durch die frühere Verwendung kontaminierter Blutprodukte erhöht. Die häufigsten berichteten Vorerkrankungen und operativen Eingriffe, die durch die Patienten berichtet wurden, betrafen das Muskel-Skelett-System, die Leber und den Gastrointestinaltrakt.

Im Verlauf der Studie B-LONG wurden Patienten im Mittel der Gruppen zwischen 44,1 – 57,7 Wochen beobachtet und dabei über 18,8 – 52,5 ED mit Eftrenonacog alfa behandelt (siehe Tabelle 4-50). Die Studie wurde regulär beendet, nachdem alle der Folgenden im Studienprotokoll spezifizierten Kriterien für ein Studienende erreicht waren:

- 13 Patienten aus der sequential PK-Subgroup haben ein vollständiges PK-Profil zu Baseline (Nonacog alfa und Eftrenonacog alfa) sowie Woche 26 (Eftrenonacog alfa) UND
- 53 Patienten aus allen Studienarmen haben mindestens 50 ED Eftrenonacog alfa erhalten UND
- 20 Patienten aus Gruppe 2 und 16 Patienten aus Gruppe 3 haben eine Studiendauer von mindestens 26 ( $\pm 1$ ) Wochen erreicht UND
- 73 Patienten aus allen Gruppen haben mindestens 50 ED Eftrenonacog alfa erhalten und es liegt ein Test auf Inhibitoren vor ODER 53 Patienten aus allen Gruppen haben mindestens 50 ED Eftrenonacog alfa erhalten und es liegt ein Test auf Inhibitoren vor, der bei nicht mehr als 1 Patient auch bei wiederholtem Test positiv ausfiel ODER 34 Patienten aus allen Gruppen haben mindestens 50 ED Eftrenonacog alfa erhalten und es liegt ein Test auf Inhibitoren vor, der bei keinem Patienten auch bei wiederholtem Test positiv ausfiel UND

- etwa zehn größere Eingriffe (Major Surgery) mit vollständiger postoperativer Nachbeobachtungsphase wurden bei mindestens fünf Patienten in Gruppe 4 durchgeführt

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Patientenpopulation mit Hämophilie B im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. Es wurden auch Patienten aus Deutschland in die Studie eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

### ***Kids B-LONG***

In der Studie B-LONG wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa bei PTP in den beiden Altersgruppen < 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre untersucht. Den Vorgaben der EMA-Leitlinie [3] folgend wurde die Rekrutierung von Patienten < 6 Jahre erst begonnen, nachdem PK-Daten von mindestens fünf Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren vorlagen. Es handelte sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie. Bei allen rekrutierten Patienten wurde zunächst das PK-Profil des vor Studieneintritt verwendeten FIX-Präparates sowie von Eftrenonacog alfa ermittelt. Anschließend wurden die Patienten mit einer prophylaktischen Behandlung von 50 – 60 I. E./kg KG einmal wöchentlich behandelt.

Die Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline ist Tabelle 4-47 zu entnehmen. Alle Patienten wiesen, wie gefordert, eine FIX-Aktivität < 2 I. E./dl auf, wobei die Mehrheit (83,3 %) sogar < 1 I. E./dl lag. Die Patienten wurden vor allem in Europa (36,7 %) und Nordamerika (46,7 %) rekrutiert und vor Studienbeginn geschlossen prophylaktisch mit FIX behandelt (100 %). Im Median traten in den zwölf Monaten vor Studieneintritt 3 Blutungen auf, wobei hier ein Maximum von 72 Blutungen berichtet wurde. Das Studienkollektiv wies insgesamt einen guten Zustand der Gelenke auf. Dies zeigt sich zum einen in den Werten des Hemophilia Joint Health Score (HJHS) zu Baseline (siehe Tabelle 4-55). Zum anderen lag zu Baseline nur bei einem Patienten (3,3 %) ein Zielgelenk vor. Wie bei einem so jungen Patientenkollektiv und modernen FIX-Präparaten eigentlich zu erwarten, wurden keine bestätigten Fälle von HIV oder HCV dokumentiert.

Tabelle 4-55: HJHS Total Score zum Baseline-Zeitpunkt

	< 6 Jahre (N = 15)		6 bis < 12 Jahre (N = 15)		Gesamt (N = 30)	
	n	Median (Min; Max)	n	Median (Min; Max)	n	Median (Min; Max)
<b>HJHS Total Score zum Baseline-Zeitpunkt</b>	4	0,0 (0; 3)	15	1,0 (0, 9)	19	0,0 (0; 9)
Der HJHS Total Score setzt sich aus den Teilbereichen „Total joint score“ (Gelenke) und „Gait score“ (Gang) zusammen. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 124 annehmen, wobei höhere Werte für eine schlechtere Gelenkfunktion stehen. HJHS: Hemophilia Joint Health Score; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse						

Ebenso war die medizinische und operative Vorgeschichte der Patienten in der Studie repräsentativ für eine pädiatrische Hämophilie B-Population. Die häufigsten Organsysteme, für die es in der medizinischen Vorgeschichte Auffälligkeiten gab, betrafen das Atemsystem oder das kardiovaskuläre System. Alle der letztgenannten Ereignisse waren entweder die Implantation oder die Entfernung eines zentralen Venenkatheters.

Die Befunde der physischen medizinischen Untersuchung zu Baseline waren in guter Übereinstimmung mit dem Bild, das für eine pädiatrische Population mit schwerer Hämophilie B erwartet wird. zwei Patienten (6,7 %) wiesen Gelenkschäden auf, fünf Patienten (16,7 %) wiesen mit blauen Flecken, Blutergüssen und Hämangiomen Auffälligkeiten der Haut auf.

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten im Mittel 49,4 Wochen mit Eftrenonacog alfa behandelt und erreichten dabei im Median 52 ED (siehe Tabelle 4-51). Die Studie wurde somit regulär beendet, nachdem alle der im Studienprotokoll spezifizierten Kriterien für ein Studienende erreicht wurden:

- Adäquate PK-Daten von mindestens 20 Patienten, davon 10 Patienten aus jeder Altersgruppe UND
- Mindestens 10 Patienten aus den beiden Altersgruppen mit einem validen Test für Inhibitoren nach  $\geq 50$  ED mit Eftrenonacog alfa

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Patientenpopulation mit Hämophilie B im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. Es wurden keine Patienten aus Deutschland in die Studie eingeschlossen, aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

### ***B-YOND***

In der Extensionsstudie B-YOND wurden Patienten aus B-LONG und Kids B-LONG bis zu fünf Jahre weiter beobachtet, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa zu dokumentieren. Patienten < 12 Jahre konnten im Rahmen von B-YOND mit einem der drei prophylaktischen Therapieregime (wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, individualisierte Prophylaxe oder modifizierte Prophylaxe, siehe Tabelle 4-45) behandelt werden, wobei auch ein Wechsel zwischen den Behandlungen im Studienverlauf möglich war. Patienten  $\geq 12$  Jahren stand, neben den genannten prophylaktischen Behandlungsoptionen, auch die Möglichkeit einer Bedarfsbehandlung offen, wobei auch hier ein Wechsel im Studienverlauf möglich war. Im Falle einer geplanten Operation wurde die Behandlung an die Erfordernisse des Eingriffs angepasst. Im Rahmen des perioperativen Managements wurden spezifische Endpunkte erhoben und die Patienten in zusätzlichen Visiten beobachtet.

Da es sich um eine Extensionsstudie handelt, überschneidet sich die Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline (siehe Tabelle 4-48) in großen Teilen mit denen in den vorherigen Abschnitten bereits diskutierten Patienten in B-LONG und Kids B-LONG.

Die Exposition mit Eftrenonacog alfa im Rahmen von B-YOND ist in Tabelle 4-52 dargestellt. So wurden Patienten aus B-LONG je nach Behandlungsarm im Mittel über 134,26 – 180,49 Wochen mit Eftrenonacog alfa behandelt, wobei im Median 52 – 169 ED erreicht wurden. Dabei liegen für einzelne Patienten Daten von bis zu 280 Wochen, also mehr als fünf Jahre, vor.

14 Patienten aus Kids B-LONG < 6 Jahre wurden in B-YOND im Mittel weitere 79,56 bzw. 99,32 Wochen mit Eftrenonacog alfa behandelt, wobei im Median 55 bzw. 157 ED erreicht wurden. 16 Patienten aus Kids B-LONG 6 bis < 12 Jahre wurden in B-YOND im Mittel weitere 50,01 – 146,52 Wochen mit Eftrenonacog alfa behandelt, wobei im Median 54 – 90 ED erreicht wurden.

Die Patienten in der Studie B-YOND sollten, sofern keine im Studienprotokoll als Abbruchkriterien definierten Sicherheitsbedenken auftraten, für mindestens 100 ED (Haupt- + Extensionsstudie) beobachtet werden und die Behandlung anschließend für bis zu vier Jahre – oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Eftrenonacog alfa im jeweiligen Land – fortführen. Die Studie wurde am 31.10.2017 regulär beendet. Im Studienprotokoll war explizit die Möglichkeit einer zeitlich nicht fixierten („as needed“) Zwischenauswertung für regulatorische Anforderungen präspezifiziert, von der mit einem Datenschnitt zum 17.10.2014 auch Gebrauch gemacht wurde. Im vorliegenden Dossier werden – auf Grund der supportiven Darstellung der Studie, der rein deskriptiven Analysen durch das nicht randomisierte und nicht vergleichende Design sowie des höheren Informationsgehalts von späteren Auswertungen – nur Ergebnisse des finalen Datenschnitts dargestellt. Bei Bedarf sind die Ergebnisse der Interimsanalyse im Modul 4A des ersten Dossiers zu Eftrenonacog alfa aus dem Jahr 2016 vollumfänglich dargestellt [95].

Da bereits für die Studien B-LONG und Kids B-LONG eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext festgestellt wurde, trifft dies auch auf die Extensionsstudie B-YOND zu, in die Patienten aus den vorherigen Studien weiter mit Eftrenonacog alfa behandelt wurden.

### ***PUPs B-LONG***

In der Studie B-LONG wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa bei bislang nicht mit FIX-Präparaten behandelten Patienten untersucht. Nach Einschluss in die Studie konnten Patienten nach Maßgabe des Arztes zunächst nach Bedarf mit Eftrenonacog alfa behandelt werden. Die Dauer der Bedarfsbehandlung war dabei nicht festgelegt, sollte sich jedoch am lokalen Behandlungsstandard orientieren. Auf Grund der internationalen Empfehlungen [44] konnte davon ausgegangen werden, dass eine prophylaktische Behandlung spätestens nach der dritten Gelenkblutung begonnen wird. Die initiale Dosisempfehlung für die prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa waren 50 I. E./kg KG einmal wöchentlich, sowohl Dosis als auch Intervall konnten jedoch auf Basis des individuellen Patientenprofils angepasst werden (siehe Tabelle 4-45).

Patienten, bei denen sich im Studienverlauf Inhibitoren entwickeln, konnten mittels Immun-Toleranz-Induktion für bis zu 24 Monate behandelt werden. Dies wurde jedoch nicht in Anspruch genommen, da der einzige Patient, bei dem sich Inhibitoren entwickelten, die Studie im Anschluss verlassen hat. Im Falle einer geplanten Operation wurde die Behandlung an die Erfordernisse des Eingriffs angepasst. Dabei waren größere Eingriffe erst nach Exposition von 3 ED mit Eftrenonacog alfa erlaubt. Patienten, die diesen Wert nicht erreichten, mussten die Studie verlassen.

Im Rahmen der Studie begannen 22 Patienten zunächst mit Bedarfsbehandlung und 11 Patienten mit einer prophylaktischen Therapie. Im Studienverlauf wechselten 17 Patienten von einer Bedarfs- zu einer prophylaktischen Behandlung. Die Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline ist Tabelle 4-49 zu entnehmen. Im Median waren die Patienten 0,6 Jahre alt und seit der Diagnose einer Hämophilie B waren 88 Tage vergangen. Alle wiesen eine FIX-Aktivität  $\leq 2$  I. E./dl auf, die auf Missense (42,4 %) bzw. Nonsense-Mutationen (33,3 %) des FIX-Gens zurückzuführen waren. Bei 18,2 % der Patienten lag eine familiäre Historie von Inhibitoren vor. Kein Patient litt unter einer bestätigten HIV-, HBV- oder HCV-Infektion. Die Patienten wurden zum überwiegenden Teil in Europa (60,6 %) und Nordamerika (33,3 %) rekrutiert.

Im Verlauf der Studie PUPs B-LONG wurden die Patienten im Mittel 77,50 Wochen prophylaktisch mit Eftrenonacog alfa behandelt (Bedarfsbehandlung: 22,86 Wochen) und erreichten im Median 81,5 ED (Bedarfsbehandlung: 2,5 ED, siehe Tabelle 4-53). Die Studie wurde somit auf Basis des im Protokoll verankerten Kriteriums regulär beendet, nachdem mindestens 20 Patienten mindestens 50 ED mit Eftrenonacog alfa erreicht hatten.

Sowohl Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind nicht nur repräsentativ für eine Patientenpopulation mit bisher nicht durch FIX-Substitution behandelter Hämophilie B im Allgemeinen, sondern auch für Patienten in Deutschland. Es wurden keine Patienten aus Deutschland in die Studie eingeschlossen, aber aus anderen europäischen Ländern (Irland, Polen, Frankreich, Vereinigtes Königreich). Sowohl in den betrachteten Ländern als auch in Deutschland werden pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie B mit Langzeitprophylaxe behandelt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

#### **4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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



Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien 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			
B-LONG	-.1	-.1	-.1	-.1	ja	ja	hoch <sup>2</sup>
Kids B-LONG	-.1	-.1	-.1	-.1	ja	ja	hoch <sup>2</sup>
B-YOND	-.1	-.1	-.1	-.1	ja	ja	hoch <sup>2</sup>
PUPs B-LONG	-.1	-.1	-.1	-.1	ja	ja	hoch <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nicht zutreffend, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien handelt.  
<sup>2</sup> Ergebnisse aus nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien sind generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Bewertung der adäquaten Wirksamkeit und Sicherheit der Faktor-IX-Substitutionstherapie mit Eftrenonacog alfa ist auf Basis der vorgelegten Studien dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Dies trifft auch für die zur Bewertung herangezogenen Studien zu, wenn es nicht um die generelle Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles geht, sondern die Bewertung des Ausmaßes des bestehenden Zusatznutzens betrifft.

Da alle vier dargestellten Studien in einem nicht randomisierten und nicht kontrollierten Design stattfanden, können in Tabelle 4-56 die Aspekte zur Randomisierung und Verblindung nicht bewertet werden. Für alle Studien liegt jedoch eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da sämtliche Endpunkte und Auswertungen in den Protokollen der Studien präspezifiziert und vollständig in den Studienberichten dargestellt werden. Zudem liegen für alle Studien keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Es gibt keine Unterschiede in den Begleitbehandlungen der verschiedenen Patientengruppen. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

Trotz des als hoch einzuschätzenden Verzerrungspotenzials ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studien dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

### 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 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Annualisierte Blutungsraten	Zur Behandlung von Blutungs-episoden benötigte Anzahl an Injektionen und Dosis	Ansprechen auf die Behandlung <sup>1</sup>	Annualisierter FIX-Verbrauch und Dosierungsintervall	Zeit zwischen zwei Blutungs-episoden
B-LONG	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Kids B-LONG	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
B-YOND	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
PUPs B-LONG	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
	EQ-5D-Y VAS	Änderung der körperlichen Aktivität des Patienten	Wirksamkeit im perioperativen Management	Pharmakokinetik-Parameter	
B-LONG	Ja	Ja	Ja	Ja	
Kids B-LONG	Ja	Ja	Ja	Ja	
B-YOND	Ja	Nein	Ja	Nein	
PUPs B-LONG	Ja	Nein	Ja	Ja	
	Haem-A-QoL	CHO-KLAT	Haemo-QoL	Sicherheit <sup>2</sup>	Bildung von FIX-Inhibitoren
B-LONG	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
Kids B-LONG	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
B-YOND	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
PUPs B-LONG	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
<sup>1</sup> Durch den Patienten bzw. Prüfarzt					
<sup>2</sup> Inklusive unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge					
CHO-KLAT: Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FIX: Gerinnungsfaktor IX; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haemo-QoL: Haemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents; VAS: Visuelle Analogskala					

Tabelle 4-58: Definition der Analysepopulationen

Studie	Population	Definition	Auswertung
B-LONG	All enrolled	Alle eingeschlossenen Patienten.	
	Full Analysis Set (FAS)	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben.	Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte
	Safety Analysis Set (SAS)	Alle Patienten, die eine Dosis Nonacog alfa oder Eftrenonacog alfa erhalten haben.	Auswertung der Sicherheitsendpunkte
	PK analysis set	Alle Patienten, für die genug Probenahmezeitpunkte zur Bestimmung der Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa bzw. Nonacog alfa vorlagen. In den Gruppen 1, 3 oder 4 waren dies 72 Stunden für Nonacog alfa und 168 Stunden für Eftrenonacog alfa. Im Gruppe 2 müssen Proben bis zum Zeitpunkt 240 Stunden für Eftrenonacog alfa vorliegen.	Auswertung der Pharmakokinetik-Endpunkte
Kids B-LONG	All enrolled	Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (entweder FIX oder Eftrenonacog alfa).	
	Full Analysis Set (FAS)	Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Eftrenonacog alfa).	Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte
	Safety Analysis Set (SAS)	Patienten, die entweder eine Dosis ihres vorherigen FIX-Präparats (für PK-Bewertung) oder mindestens eine Dosis Eftrenonacog alfa erhalten haben.	Auswertung der Sicherheitsendpunkte
	PK analysis set	Alle Patienten, für die auswertbare PK-Daten vorlagen.	Auswertung der Pharmakokinetik-Endpunkte
B-YOND	All enrolled	Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten.	
	Full Analysis Set (FAS)	Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Eftrenonacog alfa).	Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte
	Safety Analysis Set (SAS)	Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation	Auswertung der Sicherheitsendpunkte

Studie	Population	Definition	Auswertung
		erhalten haben (Eftrenonacog alfa).	
	Surgery Subgroup	Alle Patienten, die im Studienzeitraum größere Operationen und / oder Rehabilitierungsperioden nach größeren Operationen hatten.	Auswertung der Endpunkte zum Thema Operationen
PUPs B-LONG	All enrolled	Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten.	
	Full Analysis Set (FAS)	Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Eftrenonacog alfa).	Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte
	Safety Analysis Set (SAS)	Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Eftrenonacog alfa).	Auswertung der Sicherheitsendpunkte
	Surgery Subgroup	Alle Patienten, bei denen eine größere Operation durchgeführt wurde.	Auswertung der Endpunkte zum Thema Operationen
	Inhibitor Subgroup	Alle Patienten, die nach Gabe der Studienmedikation einen Inhibitor entwickelt haben.	
	Immune-Tolerance-Induction (ITI) Subgroup	Alle Patienten, die einer ITI-Behandlung zugestimmt und diese begonnen haben.	
FAS: Full-Analysis-Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; ITI: Immun-Toleranz-Induktion; PK: Pharmakokinetik; SAS: Safety-Analysis-Set			

#### 4.3.2.3.1 Annualisierte Blutungsraten – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Annualisierte Blutungsraten“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG Kids B-LONG B-YOND PUPs B-LONG	<p>Ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung von Hämophilie B stellt das Vermeiden bzw. Minimieren von (spontan auftretenden) Blutungsepisoden dar. Dieses Ziel kann vor allem durch eine prophylaktische Behandlung mit hochwirksamen FIX-Präparaten erreicht werden [44]. Die annualisierte Rate an Blutungsepisoden, die trotz einer solchen prophylaktischen Behandlung auftreten, stellt daher einen wichtigen, wenn nicht sogar den wichtigsten, Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit eines FIX-Präparats dar.</p> <p>Im Rahmen der dargestellten Studien sollten auftretende Blutungsepisoden und Details zu deren Behandlung durch Aufzeichnung in das elektronische Patiententagebuch (Electronic Patient Diary, EPD) dokumentiert werden. Nach entsprechender Einweisung und Training zu Studienbeginn erfolgte die Pflege des EPD dabei entweder durch den Patienten selbst oder, bei jüngeren Patienten, durch einen Erziehungsberechtigten. Im Rahmen der regelmäßigen Visiten bzw. Telefoninterviews während der Studie wurde zudem die Vollständigkeit und Konsistenz des EPD sichergestellt. So wurde durch den Prüfarzt abgefragt, ob eine Blutungsepisode eingetreten war und ob diese als spontane oder traumatische Blutung klassifiziert wurde.</p> <p>Eine „Blutungsepisode“ begann per Definition mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und endete spätestens nach 72 h nach der letzten Behandlung der Blutung. Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die nach diesen 72 h appliziert wurde, wurde als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode gewertet.</p> <p>Eine Blutung wurde als „spontan“ klassifiziert, wenn kein bekannter zur Blutung führender Faktor identifiziert werden konnte, wie z. B. ein definitives Trauma, vorhergehende belastende Aktivität oder Überlastung. Die finale Festlegung, wann es sich um eine „belastende Aktivität“ oder „Überlastung“ handelte, war der Entscheidung des Prüfarztes überlassen, wobei die Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten in der Bewertung trainiert wurden. Eine Blutung wurde als „traumatisch“ klassifiziert, wenn eine bekannte oder vermutete Ursache für die Blutung identifiziert werden konnte.</p> <p>Die Berechnung der annualisierten Blutungsrate (ABR) erfolgte nach folgender Formel:</p> $ABR = \frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} * 365,25 \text{ je Patient}$ <p>Es werden folgende Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Blutungsepisoden pro Jahr und Patient bzw. im Studienzeitraum</li> <li>• ABR</li> <li>• ABR vor Studienbeginn und innerhalb der Studie, getrennt nach Therapieregime vor Studienbeginn</li> <li>• ABR nach Art (spontan, traumatisch, unbekannt) und Ort (Gelenk, Muskel, innenliegende Blutungen, Haut/Schleimhaut) der Blutung</li> </ul> <p>Auf Grund des Patientenkollektivs wurden Blutungsepisoden regelhaft nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet.</p>
ABR: Annualisierte Blutungsrate; EPD: Electronic Patient Diary	

*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.*

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

#### 4.3.2.3.3.1 Annualisierte Blutungsraten und Anzahl der Blutungsepisoden

Tabelle 4-60: ABR in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>	<b>Gesamt N = 119</b>
<b>B-LONG, FAS</b>				
Analysierte Patienten <sup>1</sup>	61	26	27	114
ABR				
Median (IQR)	2,95 (1,01 – 4,35)	1,38 (0,00 – 3,43)	17,69 (10,77 – 23,24)	-
Mittelwert (SD)	3,07 (2,87)	2,45 (3,02)	18,70 (10,03)	
Adjustierte ABR <sup>2</sup> [95 %-KI]	3,12 [2,46; 3,95]	2,40 [1,67; 3,47]	18,67 [14,01; 24,89]	-
Rate Ratio [95 %-KI] Reduktion der ABR im Vergleich zu Gruppe 3 <sup>2</sup>	0,17 [0,11; 0,24] 83 % (p < 0,001)	0,13 [0,08; 0,20] 87 % (p < 0,001)	-	-
Anzahl der Blutungsepisoden im Studienzeitraum je Patient, n (%)				
0	14 (23,0)	11 (42,3)	0	25 (21,9)
1	11 (18,0)	2 (7,7)	0	13 (11,4)
2	6 (9,8)	1 (3,8)	1 (3,7)	8 (7,0)
3	10 (16,4)	5 (19,2)	0	15 (13,2)
4	8 (13,1)	2 (7,7)	2 (7,4)	12 (10,5)
5	3 (4,9)	1 (3,8)	0	4 (3,5)

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

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>	<b>Gesamt N = 119</b>
> 5	9 (14,8)	4 (15,4)	24 (88,9)	37 (32,5)
Median (IQR)	2,0 (1,0 – 4,0)	1,5 (0,0 – 4,0)	14,0 (8,0 – 21,0)	3,0 (1,0 – 7,0)

<sup>1</sup> Für fünf Patienten (zwei Patienten in Gruppe 1 und drei Patienten in Gruppe 3) lagen keine ausreichenden Daten vor, um sie in die Wirksamkeitsanalyse zu integrieren.

<sup>2</sup> Nur unter Berücksichtigung von Patienten, die mindestens sechs Monate in der Studie waren.

Der Vergleich der annualisierten Blutungsraten zwischen den beiden Prophylaxe-Therapieregimen (Gruppe 1 und Gruppe 2) und der Bedarfsbehandlung (Gruppe 3) in B-LONG wurde in einem hierarchischen „Step-down“-Verfahren durchgeführt: Die Analyse startete mit einem Vergleich der annualisierten Blutungsraten in Gruppe 1 (wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) und Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung) unter Verwendung eines Poisson-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als Kovariate. Wenn die Prophylaxe keinen signifikanten Behandlungserfolg zeigen konnte (zweiseitig getestet zu einem Signifikanzniveau von 5 %), wurden keine weiteren Tests durchgeführt. Eine Überlegenheit der Prophylaxe konnte mit dieser Studie dann nicht gezeigt werden. Wenn die klinische Wirksamkeit der wöchentlichen Prophylaxe durch die Studienergebnisse gezeigt werden konnte, wurde in einem zweiten Schritt auf die gleiche Weise Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe [Intervall]) mit Gruppe 3 verglichen.

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl analysierter Ereignisse; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-61: ABR in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>&lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
ABR			
Median (IQR)	1,09 (0,00 – 2,90)	2,13 (0,00 – 4,17)	1,97 (0,00 – 3,13)
Mittelwert (SD)	1,72 (1,93)	2,80 (3,17)	2,26 (2,64)
ABR, basierend auf den letzten drei Monaten in der Studie <sup>1</sup>			
Median (IQR)	0,00 (0,00 – 4,01)	0,00 (0,00 – 4,01)	0,00 (0,00 – 4,01)
ABR, basierend auf den letzten sechs Monaten in der Studie <sup>2</sup>			
Median (IQR)	2,00 (0,00 – 3,99)	2,00 (0,00 – 3,99)	2,00 (0,00 – 3,99)
Blutungsepisoden pro Jahr je Patient, n (%)			
0	6 (40,0 %)	4 (26,7 %)	10 (33,3 %)
> 0 – 5	7 (46,7 %)	9 (60,0 %)	16 (53,3 %)
> 5 – 10	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	4 (13,3 %)
> 10 – 20	0	0	0
> 20	0	0	0

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

	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
<sup>1</sup> Nur unter Berücksichtigung von Patienten, die mindestens sechs Monate in der Studie waren, N = 13, 15, 28. <sup>2</sup> Nur unter Berücksichtigung von Patienten, die mindestens neun Monate in der Studie waren, N = 11, 14, 25. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-62: ABR in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
<b>B-YOND, FAS</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
N	51	31	17 <sup>1</sup>	15
ABR				
Median (IQR)	2,26 (0,40 – 5,16)	1,85 (0,76 – 4,00)	2,91 (1,14 – 5,36)	11,64 (5,12 – 18,54)
MW (SD)	3,86 (5,23)	3,92 (7,42)	3,68 (3,36)	12,63 (10,18)
Blutungsepisoden pro Jahr je Patient, n (%)				
0	9 (17,6)	6 (6,5)	3 (18,8)	3 (20,0)
> 0 – 5	29 (56,9)	24 (77,4)	9 (56,3)	0
> 5 – 10	8 (15,7)	3 (9,7)	3 (18,8)	3 (20,0)
> 10 – 20	4 (7,8)	1 (3,2)	1 (6,3)	6 (40,0)
> 20	1 (2,0)	1 (3,2)	0	3 (20,0)
<b>Patienten aus Kids B-LONG &lt; 6 Jahre</b>				
N	13	0	1	0
ABR				
Median (IQR)	1,04 (0,00 – 2,28)	-	0,54 (0,54 – 0,54)	-
MW (SD)	2,68 (4,23)		0,54 (-)	
Blutungsepisoden pro Jahr je Patient, n (%)				
0	5 (38,5)	-	0	-
> 0 – 5	6 (46,2)	-	1 (100,0)	-
> 5 – 10	0	-	0	-
> 10 – 20	2 (15,4)	-	0	-
> 20	0	-	0	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
N	10	5	1	0
ABR				-



	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
Median (IQR)	1,14 (0,54 – 2,34)	3,69 (3,54 – 5,21)	3,13 (3,13 – 3,13)	
MW (SD)	2,86 (4,27)	6,50 (6,70)	3,13 (-)	
<b>Blutungsepisoden pro Jahr je Patient, n (%)</b>				
0	2 (20,0)	0	0	-
> 0 – 5	6 (60,0)	3 (60,0)	1 (100,0)	-
> 5 – 10	1 (10,0)	1 (20,0)	0	-
> 10 – 20	1 (10,0)	1 (20,0)	0	-
> 20	0	0	0	-
<p><sup>1</sup> Es liegt nur für 16 Patienten eine Periode zur Bewertung der Wirksamkeit vor. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von B-YOND werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein. ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-63: ABR in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Bedarfsbehandlung N = 22</b>	<b>Prophylaxe N = 28</b>	<b>ITI N = 0</b>
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>			
ABR			
Median (IQR)	0,21 (0,00 – 5,00)	1,24 (0,00 – 2,49)	-
MW (SD)	2,13 (2,53)	1,58 (1,52)	
<b>Blutungsepisoden pro Jahr je Patient, n (%)</b>			
0	11 (50,0)	8 (28,6)	-
> 0 – 5	6 (27,3)	18 (64,3)	-
> 5 – 10	5 (22,7)	2 (7,1)	-
> 10 – 20	0	0	-
> 20	0	0	-
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von PUPs B-LONG werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein. ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung</p>			

## **B-LONG**

Das wesentliche Ergebnis zum primären Wirksamkeitsendpunkt der B-LONG-Studie war eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der annualisierten Blutungsraten für beide Prophylaxe-Therapieregime im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Die annualisierten Blutungsraten, die aus dem Regressionsmodell berechnet wurden, waren 3,12 [95 %-KI: 2,46; 3,95] in Gruppe 1, 2,40 [95 %-KI: 1,67; 3,47] in Gruppe 2 und 18,67 [95 %-KI: 14,01; 24,89] in Gruppe 3. Die Verhältnisse der Blutungsraten waren 0,17 für Gruppe 1 versus Gruppe 3 und 0,13 für Gruppe 2 versus Gruppe 3, für beide Vergleiche war der p-Wert kleiner als 0,001. Damit konnten die annualisierten Blutungsraten durch die Prophylaxe um 83 % (Gruppe 1) beziehungsweise 87 % (Gruppe 2) signifikant und klinisch relevant reduziert werden. Die annualisierten Blutungsraten, die mit den beobachteten Werten berechnet wurden, waren mit den Werten aus dem binomialen Regressionsmodell vergleichbar.

Die Studie war ausreichend gepowert, um mit einer Sicherheit von 95 % eine klinisch relevante Reduktion der annualisierten Blutungsraten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 um 50 % nachweisen zu können. Die Studie zeigt die Überlegenheit beider Prophylaxe-Therapieregime gegenüber der Bedarfsbehandlung. Die Studie war nicht konzipiert, um einen Unterschied zwischen den verschiedenen Prophylaxe-Therapieregimen nachweisen zu können.

## **Kids B-LONG**

Patienten in Kids B-LONG zeigen unter prophylaktischer Behandlung nur sehr niedrige mediane ABR von 1,09 bzw. 2,13 (Gesamt 1,97). Dabei treten bei der Mehrheit der Patienten (86,7 %) weniger als maximal fünf Blutungsepisoden pro Jahr auf, womit die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Vermeidung bzw. Reduktion von Blutungsereignissen belegt werden kann.

## **B-YOND**

Im Rahmen der Studie B-YOND wurden für die Patienten aus B-LONG unter den verschiedenen prophylaktischen Therapieregimen im Median nur 2,26, 1,85 bzw. 2,91 Blutungsepisoden pro Jahr dokumentiert. 72,1 – 83,9 % der Patienten erleiden weniger als maximal fünf Blutungsepisoden pro Jahr. Auch hier ist die Überlegenheit einer Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung klar zu erkennen, da unter letzterer im Median 11,64 Blutungsepisoden pro Jahr auftreten und lediglich bei 20 % der Patienten maximal fünf Blutungsepisoden pro Jahr beobachtet wurden.

Für 84,7 % der Patienten aus Kids B-LONG < 6 Jahre wurden im Rahmen der Extensionsstudie maximal fünf Blutungsepisoden pro Jahr dokumentiert, die mediane ABR liegt in den Studienarmen bei 1,04 bzw. 0,54.

Abhängig vom Studienarm wurden für 80 %, 60 % bzw. 100 % der Patienten aus Kids B-LONG zwischen 6 bis < 12 Jahre maximal fünf Blutungsepisoden pro Jahr dokumentiert. Die mediane ABR liegt damit zwischen 1,14 und 3,69.

Eftrenonacog alfa stellt somit auch bei Beobachtungszeiten von bis zu fünf Jahren eine wirksame Therapieoption dar.

**PUPs B-LONG**

Innerhalb der Studie PUPs B-LONG treten in den beiden Studienarmen im Median nur 0,21 bzw. 1,24 Blutungsepisoden pro Jahr auf. Unter prophylaktischer Behandlung erleiden 92,9 % der Patienten weniger als maximal fünf Blutungsepisoden pro Jahr. Eftrenonacog alfa stellt somit auch für bisher unbehandelte Patienten eine wirksame Therapieoption dar.

#### 4.3.2.3.3.1.2 Annualisierte Blutungsraten vor Studienbeginn und innerhalb der Studie, getrennt nach Therapieregime vor Studienbeginn

Tabelle 4-64: ABR vor Studienbeginn und innerhalb der Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Vorherige ABR <sup>1</sup> Median (Min; Max)	N	ABR während der Studie Median (Min; Max)	Differenz Median (Min; Max)
<b>B-LONG, FAS</b>					
<b>Vorheriges Therapieregime: Prophylaxe</b>					
Gruppe 1; Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	32	2,50 (0,0; 21,0)	31	2,13 (0,0; 9,5)	0,00 (-20,0; 7,5)
Gruppe 2; Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	11	2,00 (0,0; 7,0)	10	0,00 (0,0; 7,6)	-0,64 (-4,7; 3,6)
<b>Vorheriges Therapieregime: Bedarfsbehandlung</b>					
Gruppe 1; Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	27	23,00 (6,0; 70,0)	26	2,50 (0,0; 12,8)	-18,47 (-70,0; -1,9)
Gruppe 2; Individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	12	25,00 (10,0; 100,0)	12	1,93 (0,0; 8,9)	-23,48 (-95,6; -8,3)
Gruppe 3; Bedarfsbehandlung N = 27	27	18,00 (5,0; 50,0)	27	17,69 (2,2; 41,6)	-1,31 (-18,6; 19,5)
<sup>1</sup> Geschätzte Anzahl Blutungen in den zwölf Monaten vor Studienbeginn. Dabei wurden alle Blutungen des Zeitraums von zwölf Monaten eingeschlossen, auch wenn dort ggf. noch ein abweichendes vorheriges Therapieregime verwendet wurde. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; N: Gruppengröße					

Tabelle 4-65: ABR vor Studienbeginn und innerhalb der Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Vorherige ABR Median (Min; Max)	N	ABR während der Studie Median (Min; Max)	Differenz Median (Min; Max)
<b>Kids B-LONG, FAS</b>					
<b>Vorheriges Therapieregime: Prophylaxe</b>					
< 6 Jahre N = 15	15	3,00 (0,0; 17,0)	15	1,09 (0,0; 5,6)	0,0 (-14,8; 0,9)
6 bis < 12 Jahre N = 15	15	2,00 (0,0; 72,0)	15	2,13 (0,0; 10,0)	-0,94 (-67,6; 7,0)
<b>Sensitivitätsanalyse mit negativem binomialen Modell<sup>1</sup></b>					
	N	Vorherige ABR Mittelwert [95 %-KI]	N	ABR während der Studie Mittelwert [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
< 6 Jahre N = 15	15	3,88 [2,19; 6,87]	15	1,80 [1,05; 3,10]	0,46 [0,25; 0,85] p = 0,0127
6 bis < 12 Jahre N = 15	15	7,20 [2,10; 24,66]	15	2,80 [1,61; 4,85]	0,39 [0,11; 1,36] p = 0,1397
Gesamt N = 30	30	5,54 [2,41; 12,72]	30	2,31 [1,54; 3,47]	0,42 [0,18; 0,97] p = 0,0419
<p><sup>1</sup> Die Analyse basiert auf allen Patienten, für die eine Schätzung der Blutungsereignisse in den zwölf Monaten vor Studienbeginn vorlag. Die Werte wurden mittels eines wiederholten negativen Binomialmodells geschätzt, in dem Gruppenzugehörigkeit (&lt; 6 Jahre alt, Prophylaxe vor Studienbeginn; 6 bis &lt; 12 Jahre alt, Prophylaxe vor Studienbeginn), Zeitraum (vor Studienbeginn; während der Studie) sowie Interaktionsterm zwischen Gruppe und Zeitraum für die Alterskohorte berücksichtigt wurden. Für die Modellierung der Korrelation zwischen wiederholten Werten wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Rate Ratios und p-Werte beziehen sich auf die paarweisen Vergleiche vor Studienbeginn / während der Studie.</p> <p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße</p>					

**B-LONG**

Die Anzahl an Blutungsepisoden im Zeitraum vor Eintritt in die Studie ist stark vom vorherigen Therapieregime – prophylaktische oder Bedarfs-Behandlung – abhängig. Daher wurde die Änderung der ABR für Patienten in den prophylaktischen Behandlungsgruppen 1 und 2 zusätzlich differenziert nach vorheriger Prophylaxe bzw. Bedarfsbehandlung ausgewertet. Für die Patienten, die vor Eintritt in die Studie bereits prophylaktisch behandelt wurden, bewegte

sich die während der Studie beobachtet ABR in einer ähnlichen Größenordnung wie die vorherige ABR.

Patienten, die vor der Studie nur nach Bedarf behandelt wurden, erfuhren eine dramatische Verbesserung ihrer ABR. In der Analyse nach Median zeigt das negative Vorzeichen sowohl bei der minimalen als auch maximalen Differenz, dass es in den Behandlungsgruppen 1 und 2 keine Patienten gab, deren ABR sich durch die Umstellung von Bedarfsbehandlung auf Prophylaxe verschlechtert hat, von der Umstellung des Therapieregimes haben alle Patienten profitiert.

### **Kids B-LONG**

Die jährlichen Blutungsraten der Patienten blieben während der Studie entweder auf einem der vorher beobachteten ABR vergleichbaren Level oder es war eine Abnahme zu verzeichnen. Vor Studienbeginn waren in den beiden unterschiedlichen Altersgruppen mediane ABR von 3,0 bzw. 2,0 zu verzeichnen, für die Gesamtpopulation lag der Median bei 2,5. Während der Studie änderten sich die beobachteten Werte auf mediane Blutungsraten von 1,09 und 2,13. Dieses Ergebnis wird auch durch die Resultate einer Sensitivitätsanalyse über ein binomiales Regressionsmodell gestützt, bei dem sich für die Gesamtpopulation ein Rate Ratio von 0,42 [95 %-KI: 0,18; 0,97] sowie ein p-Wert von 0,0419 ergibt.

### **B-YOND**

Bei B-YOND handelt es sich um eine Extensionsstudie für Patienten aus B-LONG bzw. Kids B-LONG. Eine Analyse nach Therapieregime vor Studienbeginn ist daher nicht sinnvoll möglich.

### **PUPs B-LONG**

Die Patienten der Studie PUPs B-LONG wurden vor der Studie nicht mit FIX-Präparaten behandelt, eine Analyse nach Therapieregime vor Studienbeginn ist daher nicht sinnvoll möglich.

#### **4.3.2.3.3.1.3 Annualisierte Blutungsraten nach Art und Ort der Blutung**

Tabelle 4-66: ABR nach Art und Ort der Blutung in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>
<b>B-LONG, FAS</b>			
n	61	26	27
ABR, gesamt Median (IQR)	3,0 (1,0 – 4,4)	1,4 (0,0 – 3,4)	17,7 (10,8 – 23,2)

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>
ABR, spontan Median (IQR)	1,04 (0,00 – 2,19)	0,88 (0,00 – 2,30)	11,8 (2,62 – 19,78)
ABR, traumatisch Median (IQR)	0,99 (0,00 – 2,13)	0,00 (0,00 – 0,78)	2,21 (0,00 – 6,81)
ABR, unbekannt Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 1,34)
<b>ABR nach Ort und Art der Blutung (Median (IQR))</b>			
Gelenk, gesamt	1,11 (0,00 – 4,01)	0,36 (0,00 – 3,24)	13,58 (6,13 – 21,61)
Gelenk, spontan	0,99 (0,00 – 2,08)	0,00 (0,00 – 1,71)	5,11 (2,62 – 17,27)
Gelenk, traumatisch	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 0,00)	1,31 (0,00 – 3,55)
Muskel, gesamt	0,00 (0,00 – 1,04)	0,00 (0,00 – 0,00)	3,96 (1,02 – 6,79)
Muskel, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	1,02 (0,00 – 3,55)
Muskel, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	1,11 (0,00 – 2,71)
innere Blutung, gesamt	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 1,31)
innere Blutung, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
innere Blutung, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
Haut- oder Schleimhaut, gesamt	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 1,14)
Haut- oder Schleimhaut, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
Haut- oder Schleimhaut, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Wirksamkeitsperiode; N: Gruppengröße			

Tabelle 4-67: ABR nach Art und Ort der Blutung in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>&lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
n	15	15	30
ABR, gesamt Median (IQR)	1,09 (0,00 – 2,90)	2,13 (0,00 – 4,17)	1,97 (0,00 – 3,13)

	<b>&lt; 6 Jahre</b> N = 15	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b> N = 15	<b>Gesamt</b> N = 30
ABR, spontan Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 2,09)	0,00 (0,00 – 1,16)
ABR, traumatisch Median (IQR)	0,00 (0,00 – 2,22)	1,06 (0,00 – 2,21)	0,53 (0,00 – 2,21)
<b>ABR nach Ort und Art der Blutung (Median (IQR))</b>			
Gelenk, gesamt	0,00 (0,00 – 0,00)	1,06 (0,00 – 2,09)	0,00 (0,00 – 1,12)
Gelenk, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 1,04)	0,00 (0,00 – 0,00)
Gelenk, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 1,12)	0,00 (0,00 – 1,06)
Muskel, gesamt	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 1,09)
Muskel, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
Muskel, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 1,09)	0,00 (0,00 – 0,00)
innere Blutung, gesamt	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
innere Blutung, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
innere Blutung, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
Haut- oder Schleimhaut, gesamt	0,00 (0,00 – 2,18)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 1,06)
Haut- oder Schleimhaut, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
Haut- oder Schleimhaut, traumatisch	0,00 (0,00 – 1,06)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. Mehrere Blutungen des gleichen Typs, die zu einem Zeitpunkt an verschiedenen Orten auftreten, gehen als einzelne Blutung in die Gesamtbetrachtung nach Art der Blutung ein, während eine separate Zählung für die Analyse nach Ort der Blutung durchgeführt wurde. ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Wirksamkeitsperiode; N: Gruppengröße			

Tabelle 4-68: ABR nach Art und Ort der Blutung in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
<b>B-YOND, FAS</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
N	51	31	17	15
n	51	31	16	15
ABR, gesamt Median (IQR)	2,26 (0,40 – 5,16)	1,85 (0,76 – 4,00)	2,91 (1,14 – 5,36)	11,64 (5,12 – 18,54)

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

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
ABR, spontan Median (IQR)	0,88 (0,00 – 3,00)	0,73 (0,20 – 1,85)	0,40 (0,00 – 2,01)	3,41 (1,17 – 16,95)
ABR, traumatisch Median (IQR)	0,52 (0,00 – 1,85)	0,53 (0,00 – 1,60)	1,14 (0,28 – 2,90)	1,11 (0,00 – 5,25)
ABR, unbekannt Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,19)	0,00 (0,00 – 0,20)	0,00 (0,00 – 0,68)
<b>ABR nach Ort und Art der Blutung (Median (IQR))</b>				
Gelenk, gesamt	0,67 (0,00 – 3,62)	1,58 (0,40 – 3,56)	1,49 (0,41 – 2,91)	8,51 (2,39 – 13,11)
Gelenk, spontan	0,38 (0,00 – 2,25)	0,38 (0,00 – 1,43)	0,30 (0,00 – 1,37)	2,15 (0,58 – 11,68)
Gelenk, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,95)	0,25 (0,00 – 1,33)	0,44 (0,00 – 1,42)	0,61 (0,00 – 3,50)
Muskel, gesamt	0,20 (0,00 – 1,08)	0,00 (0,00 – 0,25)	0,48 (0,00 – 1,03)	1,11 (0,42 – 3,36)
Muskel, spontan	0,00 (0,00 – 0,19)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,68 (0,00 – 1,41)
Muskel, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,43)	0,00 (0,00 – 0,20)	0,41 (0,00 – 0,82)	0,42 (0,00 – 1,75)
innere Blutung, gesamt	0,00 (0,00 – 0,21)	0,00 (0,00 – 0,19)	0,00 (0,00 – 0,12)	0,00 (0,00 – 0,00)
innere Blutung, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,10)	0,00 (0,00 – 0,00)
innere Blutung, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
Haut- oder Schleimhaut, gesamt	0,00 (0,00 – 0,44)	0,00 (0,00 – 0,25)	0,00 (0,00 – 0,52)	0,00 (0,00 – 0,67)
Haut- oder Schleimhaut, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,67)
Haut- oder Schleimhaut, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,20)	0,00 (0,00 – 0,20)	0,00 (0,00 – 0,30)	0,00 (0,00 – 0,20)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>				
N	13	0	1	0
n	13	-	1	-
ABR, gesamt Median (IQR)	1,04 (0,00 – 2,28)	-	0,54 (0,54 – 0,54)	-
ABR, spontan Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,11)	-	0,54 (0,54 – 0,54)	-
ABR, traumatisch Median (IQR)	0,45 (0,00 – 1,97)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
ABR, unbekannt Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-



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

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
<b>ABR nach Ort und Art der Blutung (Median (IQR))</b>				
Gelenk, gesamt	0,00 (0,00 – 2,22)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Gelenk, spontan	0,00 (0,00 – 1,06)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Gelenk, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,99)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Muskel, gesamt	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,54 (0,54 – 0,54)	-
Muskel, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,54 (0,54 – 0,54)	-
Muskel, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
innere Blutung, gesamt	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
innere Blutung, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
innere Blutung, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Haut- oder Schleimhaut, gesamt	0,00 (0,00 – 0,85)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Haut- oder Schleimhaut, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Haut- oder Schleimhaut, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,85)	-	0,00 (0,00 – 0,00)	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
N	10	5	1	0
n	10	5	1	0
ABR, gesamt Median (IQR)	1,14 (0,54 – 2,34)	3,69 (3,54 – 5,21)	3,13 (3,13 – 3,13)	-
ABR, spontan Median (IQR)	0,13 (0,00 – 1,68)	0,74 (0,59 – 1,14)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
ABR, traumatisch Median (IQR)	0,45 (0,00 – 1,01)	2,36 (0,88 – 2,55)	3,13 (3,13 – 3,13)	-
ABR, unbekannt Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,29)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
<b>ABR nach Ort und Art der Blutung (Median (IQR))</b>				
Gelenk, gesamt	0,80 (0,00 – 1,68)	0,85 (0,29 – 2,36)	3,13 (3,13 – 3,13)	-
Gelenk, spontan	0,00 (0,00 – 1,40)	0,00 (0,00 – 0,29)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Gelenk, traumatisch	0,27 (0,00 – 0,62)	0,74 (0,00 – 0,85)	3,13 (3,13 – 3,13)	-
Muskel, gesamt	0,00 (0,00 – 0,28)	0,74 (0,59 – 1,18)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Muskel, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,29 (0,00 – 0,74)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Muskel, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,29 (0,00 – 1,18)	0,00 (0,00 – 0,00)	-

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

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfs- behandlung</b>
innere Blutung, gesamt	0,00 (0,00 – 0,34)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
innere Blutung, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
innere Blutung, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Haut- oder Schleimhaut, gesamt	0,00 (0,00 – 0,27)	0,28 (0,00 – 0,29)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Haut- oder Schleimhaut, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Haut- oder Schleimhaut, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,28 (0,00 – 0,29)	0,00 (0,00 – 0,00)	-

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.  
Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von B-YOND werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.  
ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Wirksamkeitsperiode; N: Gruppengröße

Tabelle 4-69: ABR nach Art und Ort der Blutung in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Bedarfsbehandlung N = 22</b>	<b>Prophylaxe N = 28</b>	<b>ITI N = 0</b>
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>			
ABR, gesamt Median (IQR)	0,21 (0,00 – 5,00)	1,24 (0,00 – 2,49)	-
ABR, spontan Median (IQR)	0,00 (0,00 – 2,26)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
ABR, traumatisch Median (IQR)	0,00 (0,00 – 1,62)	0,91 (0,00 – 1,80)	-
ABR, unbekannt Median (IQR)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
<b>ABR nach Ort und Art der Blutung (Median (IQR))</b>			
Gelenk, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Gelenk, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Muskel, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Muskel, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-

	<b>Bedarfsbehandlung</b> N = 22	<b>Prophylaxe</b> N = 28	<b>ITI</b> N = 0
innere Blutung, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
innere Blutung, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Haut- oder Schleimhaut, spontan	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	-
Haut- oder Schleimhaut, traumatisch	0,00 (0,00 – 0,00)	0,49 (0,00 – 1,29)	-

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von PUPs B-LONG werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Wirksamkeitsperiode; N: Gruppengröße

### B-LONG

Das Ergebnis des primären Wirksamkeitsendpunktes, nämlich eine signifikant niedrigere ABR für Patienten, lässt sich auch in der differenzierten Darstellung der Blutungen nach spontanen, traumatischen und Blutungen unbekannter Ursache abbilden. Hier zeigt sich, dass – wie durch eine effektive Prophylaxe erwartet – vor allem die Rate an spontanen Blutungen durch die verschiedenen Prophylaxe-Therapieregime deutlich reduziert werden konnte. Im Median wurden in den verschiedenen Behandlungsgruppen 1,04, 0,88 und 11,8 spontane Blutungen im Jahr beobachtet (Mittelwerte: 1,65, 1,42 und 12,93).

Die Betrachtung nach Art und Ort der Blutung zeigt im Median eine ABR für Gelenkblutungen in den verschiedenen Gruppen von 1,11, 0,36 und 13,58, wobei davon 0,99, 0,00 und 5,11 (Mittelwerte: 1,31, 1,14 und 10,56) dieser Blutungen pro Jahr als spontan zu klassifizieren sind. In der weiteren Auswertung finden sich bei Betrachtung der medianen ABR nur in der Gruppe mit Bedarfsbehandlungen noch Werte > 0, spezifisch bei Muskelblutungen (ABR gesamt: 3,96, spontan: 1,02, traumatisch: 1,11).

Diese Ergebnisse belegen die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Vermeidung bzw. Reduktion von Blutungsereignissen, insbesondere von Spontanblutungen, unter prophylaktischer Behandlung.

### Kids B-LONG

Auch im Rahmen dieser Studie wurden nur sehr niedrige ABR beobachtet. So lagen die spontanen Blutungsraten in den beiden Alterskohorten im Median bei 0,00 (Mittelwerte: 0,47 und 0,79). Traumatische Blutungsraten lagen mit 0,00 und 1,06 (Mittelwerte: 1,25 und 2,01) etwas höher. Insgesamt treten im Median der ABR nur 1,09 bzw. 2,13 Blutungsepisoden bei Patienten der beiden Altersgruppen auf.

Die Betrachtung nach Art und Ort der Blutung zeigt im Median nur bei Gelenkblutungen in der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre Ereignisse, so wurden dort 1,06 Blutungsepisoden pro Jahr dokumentiert. Die Rate an spontanen Gelenkblutungen lag dabei im Median bei 0,00 in beiden Alterskohorten (Mittelwerte 0,08 und 0,49).

Diese Ergebnisse belegen die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Vermeidung bzw. Reduktion von Blutungsereignissen, insbesondere von Spontanblutungen unter prophylaktischer Behandlung bei jüngeren Patienten.

## **B-YOND**

Die Extensionsstudie B-YOND bestätigt die Ergebnisse der Studien B-LONG und Kids B-LONG in der Langzeitbetrachtung.

So treten bei Patienten aus B-LONG im Median ABR von 2,26, 1,85, 2,91 (verschiedene Arten der Prophylaxe) bzw. 11,64 (Bedarfsbehandlung) auf. Auch hier zeigt sich die Überlegenheit einer prophylaktischen Behandlung bei der Vermeidung bzw. Reduktion von Blutungsepisoden im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung. Insbesondere die Rate von Spontanblutungen liegt unter den verschiedenen prophylaktischen Therapieregimen mit im Median 0,88, 0,73 und 0,40 Blutungsepisoden pro Jahr auf sehr niedrigem Niveau (Bedarfsbehandlung: 3,41 spontane Blutungsepisoden pro Jahr).

Die Betrachtung nach Art und Ort der Blutung zeigt im Median eine ABR für Gelenkblutungen in den verschiedenen Studienarmen von 0,67, 1,58, 1,49 und 8,51, wobei davon 0,38, 0,38, 0,30 und 2,15 Blutungen pro Jahr als spontan zu klassifizieren sind. In der weiteren Auswertung finden sich bei Betrachtung der medianen ABR nur bei Muskelblutungen noch Werte > 0, die insbesondere in der Gruppe mit Bedarfsbehandlungen auftreten (ABR-Muskel gesamt: 1,11, spontan: 0,68, traumatisch: 0,42).

Für 13 Patienten aus Kids B-LONG < 6 Jahre wurde im Median der Studie B-YOND eine ABR von 1,04 dokumentiert. Dabei wurden im Median weder bei Spontanblutungen noch bei detaillierter Analyse nach Art und Ort der Blutung ABR > 0 beobachtet.

Für Patienten aus Kids B-LONG von 6 bis < 12 Jahren wurde im Median der Studie B-YOND eine ABR von 1,14, 3,69 und 3,13, je nach Therapieregime, dokumentiert. Die Mehrheit dieser Blutungsepisoden besaß jedoch einen traumatischen Auslöser (Median: 0,45, 2,36 und 3,13), während kaum Spontanblutungen beobachtet wurden (Median: 0,13, 0,74 und 0,00).

Die Betrachtung nach Art und Ort der Blutung zeigt im Median eine ABR für Gelenkblutungen in den verschiedenen Studienarmen von 0,80, 0,85 und 3,13, wobei davon im Median keine Blutungen pro Jahr als spontan zu klassifizieren sind. In der weiteren Auswertung finden sich bei Betrachtung der medianen ABR nur bei fünf Patienten mit individualisierter Prophylaxe noch Werte > 0, da vereinzelt spontane (ABR: 0,29) und traumatische (ABR: 0,29) Muskelblutungen (ABR: 0,74) sowie traumatische Blutungen in Haut- oder Schleimhaut (ABR: 0,28) dokumentiert wurden.

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse aus B-YOND die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Vermeidung bzw. Reduktion von Blutungsereignissen, insbesondere von Spontanblutungen unter prophylaktischer Behandlung, in der Langzeitbetrachtung. Für einzelne Patienten wurden dabei Beobachtungszeiträume von fünf Jahren erreicht.

### PUPs B-LONG

In der Studie PUPs B-LONG wurden bisher unbehandelte Patienten zeitweilig nach Bedarf mit Eftrenonacog alfa behandelt, bevor eine als internationaler Standard etablierte prophylaktische Behandlung begonnen wurde. Insgesamt wurden dabei im Median der Studie ABR von 0,21 bzw. 1,24 dokumentiert. Im Median beider Behandlungsregime traten keine spontanen Blutungsereignisse auf, ebenfalls liegen für die Analyse nach Art und Ort der Blutung nur als spontan klassifizierte ABR mit dem Wert 0 vor.

Diese Ergebnisse belegen die hohe Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Vermeidung bzw. Reduktion von Blutungsereignissen, insbesondere von Spontanblutungen unter prophylaktischer Behandlung bei bisher unbehandelten Patienten.

#### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

#### **4.3.2.3.2 Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden – 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 4-70: Operationalisierung von „Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	Ein effektives FIX-Präparat zeichnet sich – bei entsprechender prophylaktischer Behandlung – dadurch aus, dass das Auftreten von Spontanblutungen vermieden oder soweit wie möglich minimiert wird. Weiterhin ist es essentiell, dass die wenigen, dennoch auftretenden Spontanblutungen und / oder traumatischen Blutungsepisoden effektiv, also mit möglichst wenig Injektionen, behandelt werden können. Die „Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden“ stellt daher einen wichtigen Indikator für die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa dar.
Kids B-LONG	
B-YOND	
PUPs B-LONG	Die folgenden Analysen zu diesem Endpunkt ergeben sich aus den elektronischen Tagebüchern der Patienten bzw. Aufzeichnungen der Studienzentren, in denen alle Informationen zu Injektionen von Eftrenonacog alfa gesammelt wurden. Blutungsepisoden wurden in allen Studien wie folgt definiert: Eine Blutungsepisode startete bei den ersten Anzeichen einer Blutung und endete 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung. Jede Behandlung nach diesen 72 Stunden wurde demzufolge als neue Blutungsepisode angesehen. Alle Blutungen, die innerhalb des Zeitraums an dem gleichen Ort auftraten, wurden zu einer Blutungsepisode gezählt, während Blutungen an unterschiedlichen Orten – unabhängig von dem Zeitpunkt der letzten Injektion von Eftrenonacog alfa – separat gezählt wurden.

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse des Endpunkts umfasst dabei die initiale Injektion für die Behandlung einer spontanen, traumatischen oder sonstigen (unbekannte Ursache) Blutung plus alle Injektionen, die als Folgebehandlung dieser Blutungsepisode angesehen wurden. Die Anzahl an Injektionen und auch die mittlere Dosis pro Injektion (I. E./kg KG), die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurde, wurden sowohl in Bezug auf die behandelten Blutungsepisoden als auch in Bezug auf die Patienten erfasst.
FIX: Gerinnungsfaktor IX; I. E.: Internationale Einheit	

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

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

#### 4.3.2.3.2.1 Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden

Tabelle 4-71: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
<b>B-LONG, FAS</b>			
<b>Auswertung pro Patient<sup>1</sup></b>			
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	47	15	27
1 – < 2, n (%)	42 (89,4)	15 (100,0)	26 (96,3)
2 – < 3, n (%)	4 (8,5)	0	1 (3,7)
3 – < 4, n (%)	1 (2,1)	0	0
≥ 4, n (%)	0	0	0
Median (IQR)	1,00 (1,00 – 1,25)	1,09 (1,00 – 1,33)	1,04 (1,00 – 1,08)

Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
<b>Auswertung pro Blutungsepisode</b>			
Analysierte Blutungsepisoden n	167	67	402
1, n (%)	142 (85,0)	57 (85,1)	376 (93,5)
2, n (%)	15 (9,0)	8 (11,9)	21 (5,2)
3, n (%)	10 (6,0)	2 (3,0)	5 (1,2)
4, n (%)	0	0	0
> 4, n (%)	0	0	0
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)
<b>Auswertung nach Ort der Blutung</b>			
Gelenk Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0) n = 125	1,0 (1,0 – 1,0) n = 52	1,0 (1,0 – 1,0) n = 314
Muskel Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0) n = 35	1,0 (1,0 – 1,0) n = 10	1,0 (1,0 – 1,0) n = 90
Innenliegende Blutungen Median (IQR)	1,0 (1,0 – 2,0) n = 9	2,0 (1,0 – 2,0) n = 3	1,0 (1,0 – 2,0) n = 11
Haut / Schleimhaut Median (IQR)	1,0 (1,0 – 2,0) n = 11	1,0 (1,0 – 1,0) n = 4	1,0 (1,0 – 1,0) n = 21
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten Patienten bzw. Blutungsepisoden.</p> <p><sup>1</sup> Mittelwert der Anzahl an benötigten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>			

Tabelle 4-72: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode</b>	<b>&lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
<b>Auswertung pro Patient<sup>1</sup></b>			
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	9	11	20
1 – < 2, n (%)	8 (88,9)	9 (81,8)	17 (85,0)
2 – < 3, n (%)	0	2 (18,2)	2 (10,0)
3 – < 4, n (%)	1 (11,1)	0	1 (5,0)
≥ 4, n (%)	0	0	0
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,2)	1,0 (1,0 – 1,7)	1,0 (1,0 – 1,4)
<b>Auswertung pro Blutungsepisode</b>			
Analysierte Blutungsepisoden n	22	38	60
1, n (%)	19 (86,4)	26 (68,4)	45 (75,0)
2, n (%)	2 (9,1)	8 (21,1)	10 (16,7)
3, n (%)	1 (4,5)	4 (10,5)	5 (8,3)
4, n (%)	0	0	0
> 4, n (%)	0	0	0
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	1,0 (1,0 – 1,5)
<b>Auswertung nach Ort der Blutung</b>			
Gelenk Median (IQR) n = 3	1,00 (1,00 – 2,00) n = 3	1,00 (1,00 – 2,00) n = 25	1,00 (1,00 – 2,00) n = 28
Muskel Median (IQR) n = 4	1,00 (1,00 – 2,00) n = 4	1,00 (1,00 – 2,00) n = 8	1,00 (1,00 – 2,00) n = 12
Innenliegende Blutungen Median (IQR) n = 6	1,00 (1,00 – 1,00) n = 6	2,00 (2,00 – 2,00) n = 2	1,00 (1,00 – 1,50) n = 8
Haut/Schleimhaut Median (IQR) n = 12	1,00 (1,00 – 1,00) n = 12	1,00 (1,00 – 1,00) n = 3	1,00 (1,00 – 1,00) n = 15



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

Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten Patienten bzw. Blutungsepisoden. <sup>1</sup> Mittelwert der Anzahl an benötigten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse			

Tabelle 4-73: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
<b>B-YOND, FAS</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
N	51	31	17	15
n <sup>1</sup>	51	31	16	15
<b>Auswertung pro Patient<sup>2</sup></b>				
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	42	29	13	12
1 – < 2, n (%)	40 (95,2)	25 (86,2)	12 (92,3)	12 (100,0)
2 – < 3, n (%)	2 (4,8)	2 (6,9)	1 (7,7)	0
≥ 3, n (%)	0	2 (6,9)	0	0
Median (IQR)	1,1 (1,0 – 1,4)	1,1 (1,0 – 1,5)	1,1 (1,0 – 1,2)	1,0 (1,0 – 1,1)
<b>Auswertung pro Blutungsepisode</b>				
Analysierte Blutungsepisoden n	486	403	183	627
1, n (%)	411 (84,6)	346 (85,9)	161 (88,0)	595 (94,9)
2, n (%)	60 (12,3)	43 (10,7)	17 (9,3)	25 (4,0)
3, n (%)	7 (1,4)	6 (1,5)	2 (1,1)	5 (0,8)
> 3, n (%)	8 (1,6)	8 (2,0)	3 (1,6)	2 (0,3)
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>				
N	13	0	1	0

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

Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
<b>Auswertung pro Patient<sup>1</sup></b>				
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	8	-	1	-
1 – < 2, n (%)	7 (87,5)	-	0	-
2 – < 3, n (%)	1 (12,5)	-	0	-
≥ 3, n (%)	0	-	1 (100,0)	-
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,4)	-	3,0 (3,0 – 3,0)	-
<b>Auswertung pro Blutungsepisode</b>				
Analysierte Blutungsepisoden n	75	-	1	-
1, n (%)	70 (93,3)	-	0	-
2, n (%)	4 (5,3)	-	0	-
3, n (%)	0	-	1 (100,0)	-
> 3, n (%)	1 (1,3)	-	0	-
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	-	3,0 (3,0 – 3,0)	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
N	10	5	1	0
<b>Auswertung pro Patient<sup>1</sup></b>				
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	8	5	1	-
1 – < 2, n (%)	7 (87,5)	5 (100,0)	0	-
2 – < 3, n (%)	1 (12,5)	0	1 (100,0)	-
≥ 3, n (%)	0	0	0	-
Median (IQR)	1,1 (1,0 – 1,3)	1,2 (1,1 – 1,2)	2,7 (2,7 – 2,7)	-
<b>Auswertung pro Blutungsepisode</b>				
Analysierte Blutungsepisoden n	60	33	3	-
1, n (%)	52 (86,7)	28 (84,8)	0	-
2, n (%)	6 (10,0)	4 (12,1)	2 (66,7)	-
3, n (%)	2 (3,3)	1 (3,0)	0	-
> 3, n (%)	0	0	1 (33,3)	-
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	2,0 (2,0 – 4,0)	-

Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von B-YOND werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.</p> <p>Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten Patienten bzw. Blutungsepisoden.</p> <p><sup>1</sup> Patienten mit auswertbarer Wirksamkeitsperiode</p> <p><sup>2</sup> Mittelwert der Anzahl an benötigten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>				

Tabelle 4-74: Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28	ITI N = 0
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>			
<b>Auswertung pro Patient<sup>1</sup></b>			
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	11	20	-
1 – < 2, n (%)	9 (81,8)	18 (90,0)	-
2 – < 3, n (%)	0	2 (10,0)	-
3 – < 4, n (%)	0	0	-
≥ 4, n (%)	2 (18,2)	0	-
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,8)	1,0 (1,0 – 1,2)	-
<b>Auswertung pro Blutungsepisode</b>			
Analysierte Blutungsepisoden n	27	58	-
1, n (%)	23 (85,2)	51 (87,9)	-
2, n (%)	1 (3,7)	5 (8,6)	-
3, n (%)	0	1 (1,7)	-
4, n (%)	1 (3,7)	1 (1,7)	-
> 4, n (%)	2 (7,4)	0	-
Median (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	-

<b>Anzahl benötigter Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b> N = 22	<b>Prophylaxe</b> N = 28	<b>ITI</b> N = 0
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten Patienten bzw. Blutungsepisoden.</p> <p><sup>1</sup> Mittelwert der Anzahl an benötigten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; ITI: Immun-Toleranz-Induktion; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>			

## B-LONG

Insgesamt war für die Behandlung von 90,4 % der Blutungen (575 von 636) nur eine einzige Injektion Eftrenonacog alfa notwendig, 97,3 % der Blutungen benötigten maximal zwei Injektionen. Es sind über alle Behandlungsgruppen hinweg keine Blutungen aufgetreten, für deren Behandlung vier oder mehr Injektionen des zu bewertenden Arzneimittels notwendig gewesen wären.

In den einzelnen Behandlungsgruppen war in Gruppe 1 eine Injektion in 85,0 % der Blutungsereignisse ausreichend zur Behandlung, in Gruppe 2 in 85,1 % und in Gruppe 3 in 93,5 % der Fälle. Im Median wurde demzufolge eine Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode benötigt.

## Kids B-LONG

Insgesamt war für fast alle (91,7 %) Blutungen lediglich eine oder maximal zwei Injektionen für die Behandlung notwendig, 75 % der Blutungen konnten bereits mit einer Injektion gestoppt werden. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis betrug die mediane Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutung benötigt wurde, 1.

## B-YOND

Im Rahmen der Studie B-YOND war bei Patienten aus B-LONG bei 1.513 von 1.699 Blutungsepisoden (89,1 %) die Behandlung mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa ausreichend. 1.658 Blutungsepisoden (97,6 %) mussten mit maximal zwei Injektionen behandelt werden. Lediglich in 21 Fällen (1,2 %) waren mehr als drei Injektionen zur Behandlung notwendig. Im Median wurde in allen Behandlungsarmen nur einer Injektion Eftrenonacog alfa benötigt, um eine Blutungsepisode zu stoppen.

Auch bei Patienten aus Kids B-LONG, die im Rahmen von B-YOND weiter behandelt wurden, war in den meisten Fällen (70 von 76 Blutungsepisoden (92,1 %) bei Patienten < 6 Jahre und 80 von 96 Blutungsepisoden (83,3 %) bei Patienten zwischen 6 bis < 12 Jahre) eine einzelne Injektion Eftrenonacog alfa ausreichend, um eine Blutungsepisode zu behandeln. Nur bei einem einzelnen Fall in der Altersgruppe < 6 Jahre im Behandlungsarm mit modifizierter Prophylaxe waren mehr als drei Injektionen notwendig, um eine Blutung zu stoppen. Im Median waren daher in der Altersgruppe < 6 Jahre unter wöchentlicher dosisoptimierter Prophylaxe eine einzelne Injektion und unter modifizierter Prophylaxe (n = 1) drei Injektionen Eftrenonacog

alfa notwendig, um Blutungsepisoden zu behandeln. In der Altersgruppe zwischen 6 bis < 12 Jahre war unter wöchentlicher dosisoptimierter Prophylaxe und individualisierter Prophylaxe im Median eine Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden notwendig, mit modifizierter Prophylaxe (n = 1) wurden im Median zwei Injektionen benötigt.

### PUPs B-LONG

Insgesamt war für die Behandlung von 87,1 % der Blutungen (74 von 85) nur eine einzige Injektion Eftrenonacog alfa notwendig, 80 Blutungen (94,1 %) benötigten maximal zwei Injektionen. In vier Fällen (4,7 %) waren vier oder mehr Injektionen notwendig, um eine Blutungsepisode zu stoppen, drei dieser Blutungsepisoden traten unter Bedarfsbehandlung auf. Im Median wurde auch in beiden Behandlungsregimen dieser Studie nur eine Injektion mit Eftrenonacog alfa benötigt, um eine Blutung zu stoppen.

#### 4.3.2.3.3.2 Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird

Tabelle 4-75: Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird, in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>
<b>B-LONG, FAS</b>			
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	47	15	27
Mittlere Dosis pro Injektion [I. E./kg KG] <sup>1</sup> MW (SD) Median (IQR)	45,07 (14,14) 42,42 (34,25 – 53,76)	57,79 (25,30) 56,44 (39,22 – 70,66)	46,23 (16,72) 43,02 (33,94 – 53,20)
Mittlere Dosis pro Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> MW (SD) Median (IQR)	56,16 (26,79) 48,72 (36,35 – 74,17)	66,21 (28,82) 70,92 (44,47 – 86,03)	53,08 (23,47) 46,80 (39,48 – 64,13)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			
<sup>1</sup> Mittelwert der verabreichten Dosis je Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten			
<sup>2</sup> Mittelwert der insgesamt verabreichten Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten			
FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-76: Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird, in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	9	11	20
Mittlere Dosis pro Injektion [I. E./kg KG] <sup>1</sup> MW (SD) Median (IQR)	64,98 (25,08) 58,82 (51,68 – 70,22)	56,46 (29,29) 52,22 (27,03 – 80,29)	60,29 (27,40) 57,11 (41,66 – 75,26)
Mittlere Dosis pro Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> MW (SD) Median (IQR)	82,98 (43,11) 70,22 (55,40 – 97,22)	80,00 (59,05) 52,22 (27,03 – 161,06)	81,34 (51,19) 63,80 (41,66 – 121,20)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			
<sup>1</sup> Mittelwert der verabreichten Dosis je Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten			
<sup>2</sup> Mittelwert der insgesamt verabreichten Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten			
FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-77: Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird, in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
<b>B-YOND, FAS</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	42	29	13	12
Mittlere Dosis pro Injektion [I. E./kg KG] <sup>1</sup> MW (SD) Median (IQR)	45,36 (11,67) 47,51 (36,58 – 51,79)	57,13 (23,65) 52,73 (41,24 – 78,23)	55,90 (16,48) 52,61 (47,33 – 67,80)	45,32 (16,44) 42,51 (33,46 – 50,51)
Mittlere Dosis pro				

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

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> MW (SD) Median (IQR)	56,33 (24,33) 51,20 (44,96 – 66,17)	76,96 (45,60) 65,50 (41,27 – 94,96)	74,20 (49,18) 60,05 (49,38 – 67,80)	49,67 (18,16) 44,68 (36,77 – 55,15)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>				
N	13	0	1	0
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	8	-	1	-
Mittlere Dosis pro Injektion [I. E./kg KG] <sup>1</sup> MW (SD) Median (IQR)	65,43 (42,48) 61,92 (37,55 – 71,14)	-	63,29 (-) 63,29 (63,29 – 63,29)	-
Mittlere Dosis pro Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> MW (SD) Median (IQR)	76,97 (44,10) 72,49 (44,66 – 99,64)	-	189,87 (-) 189,87 (189,87 – 189,87)	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
N	10	5	1	0
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	8	5	1	-
Mittlere Dosis pro Injektion [I. E./kg KG] <sup>1</sup> MW (SD) Median (IQR)	56,64 (29,39) 48,55 (40,52 – 65,91)	50,27 (14,38) 51,32 (39,03 – 51,99)	98,02 (-) 98,02 (98,02 – 98,02)	-
Mittlere Dosis pro Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> MW (SD) Median (IQR)	69,56 (40,32) 58,41 (44,12 – 93,80)	61,33 (28,18) 51,99 (41,01 – 63,86)	260,78 (-) 260,78 (260,78 – 260,78)	-
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. <sup>1</sup> Mittelwert der verabreichten Dosis je Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten				

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
<sup>2</sup> Mittelwert der insgesamt verabreichten Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten				
FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-78: Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wird, in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Bedarfsbehandlung N = 22</b>	<b>Prophylaxe N = 28</b>	<b>ITI N = 0</b>
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>			
Patienten mit mind. einer Blutungsepisode n	11	20	-
Mittlere Dosis pro Injektion [I. E./kg KG] <sup>1</sup> MW (SD) Median (IQR)	84,26 (30,43) 83,71 (59,49 – 117,0)	79,07 (30,82) 75,11 (57,74 – 85,95)	-
Mittlere Dosis pro Blutungsepisode [I. E./kg KG] <sup>2</sup> MW (SD) Median (IQR)	433,74 (903,17) 95,79 (59,49 – 149,55)	92,06 (45,95) 77,03 (65,65 – 103,19)	-
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			
<sup>1</sup> Mittelwert der verabreichten Dosis je Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten			
<sup>2</sup> Mittelwert der insgesamt verabreichten Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode über alle Blutungsepisoden eines Patienten			
FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; ITI: Immun-Toleranz-Induktion; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse; SD: Standardabweichung			

## B-LONG

Die pro Injektion zur Behandlung von Blutungen eingesetzte, mediane Dosis Eftrenonacog alfa betrug im Studienverlauf je nach Gruppe 42,42 – 56,44 I. E./kg KG. Da die meisten Blutungen mit nur einer Dosis Eftrenonacog alfa behandelt werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1), liegen die im Median eingesetzten Mengen Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode mit 46,80 – 70,92 I. E./kg KG in einem vergleichbaren Bereich.

## Kids B-LONG

Die pro Injektion zur Behandlung von Blutungen eingesetzte, mediane Dosis Eftrenonacog alfa betrug im Studienverlauf je nach Studienarm 52,22 – 58,82 I. E./kg KG. Die meisten Blutungen



konnten mit maximal zwei Injektionen Eftrenonacog alfa behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1), insofern liegen die im Median eingesetzten Mengen Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode mit 52,22 – 70,22 I. E./kg KG leicht darüber.

### **B-YOND**

Die pro Injektion zur Behandlung von Blutungen eingesetzte, mediane Dosis Eftrenonacog alfa bei Patienten aus B-LONG betrug im Studienverlauf je nach Studienarm 42,51 – 52,73 I. E./kg KG, und ist damit mit den Ergebnissen der vorherigen Studie konsistent. Auch die Werte der im Median eingesetzten Mengen Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode liegen mit 44,68 – 65,50 I. E./kg KG in einer mit der vorherigen Studie vergleichbaren Größenordnung.

Für Patienten aus der Studie Kids B-LONG < 6 Jahre wurde im Verlauf der Studie B-YOND eine mediane Dosis von 61,92 – 63,29 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa pro Injektion zur Behandlung einer Blutung benötigt. Dieser Wert ist mit den Ergebnissen der vorherigen Studie konsistent. Im Median wurden bei diesen Patienten zur Behandlung einer Blutungsepisode 72,49 – 189,87 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa benötigt, wobei der obere Wert nur auf einem einzelnen Patienten im Therapiearm für modifizierte Prophylaxe basiert.

Für Patienten aus der Studie Kids B-LONG zwischen 6 bis < 12 Jahre wurde im Verlauf der Studie B-YOND eine mediane Dosis von 48,55 – 98,02 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa pro Injektion zur Behandlung einer Blutung benötigt. Auch hier wird die obere Grenze nur von einem einzelnen Patienten mit modifizierter Prophylaxe definiert. Die Werte in den Studienarmen mit wöchentlicher, dosisoptimierter und individualisierter Prophylaxe stehen wiederum in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorherigen Studie. Die im Median zur Behandlung einer Blutungsepisode benötigte Dosis Eftrenonacog alfa in den beiden zuletzt genannten Studienarmen betrug 51,99 – 58,41 I. E./kg KG und liegt damit sogar unter den Werten der vorherigen Studie.

### **PUPs B-LONG**

Die pro Injektion zur Behandlung von Blutungen eingesetzte, mediane Dosis Eftrenonacog alfa betrug im Studienverlauf je nach Studienarm 75,11 – 83,71 I. E./kg KG. Die meisten Blutungen konnten mit maximal zwei Injektionen Eftrenonacog alfa behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1), insofern liegen die im Median eingesetzten Mengen Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode mit 77,03 – 95,79 I. E./kg KG in einem vergleichbaren Bereich. Für die Bedarfsbehandlung fällt dabei auf, dass die mittlere Dosis zur Behandlung einer Blutung bei 433,74 I. E./kg KG liegt und eine hohe Standardabweichung von  $\pm 903,17$  I. E./kg KG aufweist. Dies ist damit zu erklären, dass drei Blutungen unter Bedarfsbehandlung vier oder mehr Injektionen benötigten und dabei in einem Fall eine kumulierte Dosis von 3.042,1 I. E./kg KG zur Behandlung notwendig war.

#### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

#### 4.3.2.3.3 Ansprechen auf die Behandlung – 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 4-79: Operationalisierung von „Ansprechen auf die Behandlung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG Kids B-LONG B-YOND PUPs B-LONG	<p>Durch eine prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa kann die Häufigkeit des Auftretens von (spontanen) Blutungsereignissen deutlich gesenkt werden. Dennoch treten vereinzelte Spontanblutungen oder traumatisch bedingte Blutungsepisoden auf, die eine schnelle und effiziente Behandlung erfordern. Daher wurde im Rahmen der Studien das Ansprechen auf die Behandlung im Falle einer konkreten Blutungsepisode mit Eftrenonacog alfa durch den Patienten bzw. dessen Erziehungsberechtigten bewertet. Zudem sollten durch den Prüfarzt das allgemeine Ansprechen auf die Therapie mit Eftrenonacog alfa bewertet werden.</p> <p><b>Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten</b></p> <p>Mit Hilfe ihres elektronischen Tagebuchs sollte das Ansprechen auf die Behandlung einer Blutung durch die Patienten bzw. Erziehungsberechtigten innerhalb von 8 – 12 Stunden nach der Behandlung dokumentiert werden.</p> <p>Für die Bewertung wurde die folgende Vier-Punkte-Skala verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exzellent: Sofortige Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr acht Stunden nach der Injektion.</li> <li>• Gut: Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungssymptome innerhalb von ungefähr acht Stunden nach der Injektion. Eine weitere Injektion nach 24 bis 48 Stunden wird für eine komplette Überwindung der Blutungsepisode ggf. benötigt.</li> <li>• Moderat: Wahrscheinlicher oder geringer vorteilhafter Effekt innerhalb von acht Stunden nach der Injektion, es werden mehr als eine Injektion benötigt.</li> <li>• Kein Ansprechen: keine Verbesserung oder der Zustand verschlechtert sich innerhalb von ungefähr acht Stunden nach der Injektion.</li> </ul> <p><b>Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Prüfarzt</b></p> <p>Vom Prüfarzt sollte das allgemeine Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa anhand der folgenden Vier-Punkte-Skala bewertet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exzellent: Blutungsepisoden sprachen auf weniger oder eine äquivalente Anzahl an Injektionen als üblich an oder auf eine geringere oder äquivalente Dosis an Eftrenonacog alfa oder die Rate an Durchbruchblutungen während der Prophylaxe war geringer oder entsprechend den üblichen Beobachtungen.</li> <li>• Effektiv: Die meisten der Blutungsepisoden sprachen auf die gleiche Anzahl Injektionen und vergleichbare Dosierung wie üblicherweise beobachtet an, aber einige Blutungsepisoden benötigten auch mehr Injektionen oder höhere Dosierungen oder es gab einen geringen Anstieg der Anzahl an Durchbruchblutungen.</li> <li>• Teilweise effektiv: Blutungsepisoden benötigten oft mehr Injektionen und/oder höhere Dosierungen als erwartet oder eine adäquate Verhinderung von Durchbruchblutungen unter Prophylaxe benötigte häufigere Injektionen und/oder höhere Dosierungen als erwartet.</li> <li>• Nicht effektiv: Generelles Versagen in der Kontrolle der Hämostase oder die Kontrolle der Hämostase benötigte die Anwendung zusätzlicher Arzneimittel.</li> </ul> <p>Die Erhebung fand dabei im Rahmen der geplanten Visiten zu folgenden Zeitpunkten statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-LONG: Woche 4, 16, 26, 39 und 52 (je ± 1 Woche) ab Baseline</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kids B-LONG: alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 1 Woche) ab Baseline</li> <li>• B-YOND: alle 6 Monate (<math>\pm</math> 2 Wochen) ab Baseline</li> <li>• PUPs B-LONG: alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 2 Wochen) ab Baseline</li> </ul> <p>Die Auswertung erfolgt durch eine deskriptive Analyse der gegebenen Antworten, wobei Mehrfachantworten pro Patient gezählt werden.</p>

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

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

#### 4.3.2.3.3.1 Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung der Injektionen durch den Patienten

Tabelle 4-80: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden n (%)	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
<b>B-LONG, FAS</b>			
Gesamtzahl Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden, n	202	79	433
Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode, N*	191	74	425
Exzellente oder Gut	146 (76,4)	57 (77,0)	363 (85,4)
Moderat	40 (20,9)	15 (20,3)	55 (12,9)
Kein Ansprechen	5 (2,6)	2 (2,7)	7 (1,6)

<b>Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden</b> n (%)	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b> N = 63	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall)</b> N = 29	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung</b> N = 27
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die „Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode“ (N*).</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>			

Tabelle 4-81: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden</b> n (%)	<b>&lt; 6 Jahre</b> N = 15	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b> N = 15	<b>Gesamt</b> N = 30
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
Gesamtzahl Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden, n	26	54	80
Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode, N*	22	45	67
Exzellente oder Gut	20 (90,9)	40 (88,9)	60 (89,6)
Exzellente	10 (45,5)	19 (42,2)	29 (43,3)
Gut	10 (45,5)	21 (46,7)	31 (46,3)
Moderat	1 (4,5)	5 (11,1)	6 (9,0)
Kein Ansprechen	1 (4,5)	0	1 (1,5)
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die „Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode“ (N*).</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>			

Tabelle 4-82: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden n (%) <sup>1</sup>	Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
<b>B-YOND, FAS</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
N	51	31	17	15
Ausgewertete Patienten	51	31	16	15
Gesamtzahl Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden, n	598	504	219	671
Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode, N*	546	480	213	662
Exzellent oder Gut	395 (72,3)	415 (86,5)	167 (78,4)	636 (96,1)
Exzellent	176 (32,2)	177 (36,9)	46 (21,6)	246 (37,2)
Gut	219 (40,1)	238 (49,6)	121 (56,8)	390 (58,9)
Moderat	125 (22,9)	51 (10,6)	42 (19,7)	24 (3,6)
Kein Ansprechen	26 (4,8)	14 (2,9)	4 (1,9)	2 (0,3)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>				
N	13	0	1	0
Ausgewertete Patienten	13	0	1	0
Gesamtzahl Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden, n	82	-	3	-
Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode, N*	81	-	3	-
Exzellent oder Gut	66 (81,5)	-	2 (66,7)	-
Exzellent	39 (48,1)	-	2 (66,7)	-
Gut	27 (33,3)	-	0	-
Moderat	15 (18,5)	-	1 (33,3)	-

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

<b>Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden n (%)<sup>1</sup></b>	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
Kein Ansprechen	0	-	0	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
N	10	5	1	0
Ausgewertete Patienten	10	5	1	0
Gesamtzahl Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden, n	70	39	8	-
Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode, N*	66	37	6	-
Exzellente oder Gut	52 (78,8)	28 (75,7)	4 (66,7)	-
Exzellente	38 (57,6)	14 (37,8)	1 (16,7)	-
Gut	14 (21,2)	14 (37,8)	3 (50,0)	-
Moderat	10 (15,2)	2 (5,4)	2 (33,3)	-
Kein Ansprechen	4 (6,1)	7 (18,9)	0	-
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die „Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode“ (N*).</p> <p>Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von B-YOND werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum bzw. Anzahl analysierter Ereignisse</p>				

Tabelle 4-83: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden n (%)	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28	ITI N = 0
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>			
Gesamtzahl Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden, n	80	74	-
Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode, N*	22	57	-
Exzellente oder Gut	22 (100,0)	50 (87,7)	-
Exzellente	15 (68,4)	30 (52,6)	-
Gut	7 (31,8)	20 (35,1)	-
Moderat	0	6 (10,5)	-
Kein Ansprechen	0	1 (1,8)	-
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die „Anzahl an bewerteten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode“ (N*).</p> <p>Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von PUPs B-LONG werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum bzw. Anzahl analysierter Ereignisse</p>			

## B-LONG

Von den insgesamt 714 Injektionen, die den Patienten in den Gruppen 1, 2 und 3 zur Behandlung von Blutungen verabreicht worden sind, lag für 690 eine Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten vor. Das Ansprechen bei 566 dieser Injektionen (82,0 %) wurde als Exzellente oder Gut bewertet, wobei sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen. Eftrenonacog alfa zeigt daher eine hohe Wirksamkeit sowie einen schnellen Wirkeintritt bei der Behandlung von akuten Blutungen.

### **Kids B-LONG**

Im Rahmen der Studie wurden 80 Injektionen zur Behandlung von Blutungsereignissen verabreicht, für 67 davon (83,8 %) lag eine Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten bzw. Erziehungsberechtigten vor. Dabei wurde das Ansprechen auf 60 dieser untersuchten Injektionen (89,6 %) von Eftrenonacog alfa Exzellente oder Gut bewertet.

### **B-YOND**

Die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa zur Behandlung von Blutungsereignissen konnte auch über längere Zeit durch weitere Beobachtung der Patienten in der Extensionsstudie B-YOND gezeigt werden. Insgesamt wurden in der Studie bei Patienten aus B-LONG 1.992 Injektionen zur Behandlung von Blutungsereignissen verabreicht, wobei für 1.901 Injektionen (95,4 %) eine Bewertung des Ansprechens vorlag. Von diesen wurde das Ansprechen bei insgesamt 1.613 Injektionen (84,9 %) als Exzellente oder Gut eingeschätzt, wobei innerhalb der Behandlungsgruppen prozentuale Anteile zwischen 72,3 – 96,1 % der Injektionen dokumentiert wurden.

Bei 14 Patienten < 6 Jahre aus der Studie Kids B-LONG wurden insgesamt 85 Injektionen zur Behandlung von Blutungsereignissen berichtet, wobei Bewertungen des Ansprechens für 84 dieser Injektionen (98,8 %) vorliegen. Von diesen wurde das Ansprechen bei insgesamt 68 Injektionen (81 %) als Exzellente oder Gut eingeschätzt, innerhalb der Studienarme betragen die prozentualen Anteile 81,5 % bzw. 66,7 %.

Vergleichbare Werte sind auch in der zweiten Altersgruppe bei 16 Patienten aus Kids B-LONG (6 bis < 12 Jahre) zu beobachten. Von 117 verabreichten Injektionen zur Behandlung von Blutungsereignissen liegt für 109 Injektionen (93,2 %) eine Bewertung des Ansprechens durch den Patienten vor. Dieses Ansprechen wurde in 84 Injektionen (77,0 %) als Exzellente oder Gut eingeschätzt, wobei die prozentuale Verteilung innerhalb der Studienarme 66,7 – 78,8 % betrug.

Insgesamt kann durch die Studie B-YOND somit die langfristige Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Behandlung von Blutungsereignissen gezeigt werden.

### **PUPs B-LONG**

Im Rahmen der Studie wurden 154 Injektionen zur Behandlung von Blutungsereignissen verabreicht, für 79 davon (51,3 %) lag eine Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten bzw. Erziehungsberechtigten vor. Dabei wurde das Ansprechen auf 72 dieser untersuchten Injektionen (91,1 %) von Eftrenonacog alfa Exzellente oder Gut wirksam bewertet.



#### 4.3.2.3.3.2 Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-84: Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung n (%)	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
<b>B-LONG, FAS</b>			
Anzahl der insgesamt ausgewerteten Antworten, N*	267	123	96
Exzellent	199 (74,5)	90 (73,2)	56 (58,3)
Effektiv	65 (24,3)	32 (26,0)	38 (39,6)
Teilweise effektiv	3 (1,1)	1 (0,8)	2 (2,1)
Nicht effektiv	0	0	0
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die „Anzahl der insgesamt ausgewerteten Antworten“ zu allen Visiten im Studienzeitraum (N*). Die Antworten, die unter früheren Protokollversionen mit leicht veränderten Kategorien erhoben worden sind, wurden auf die entsprechenden Antwortoptionen der letzten Protokollversion übertragen.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>			

Tabelle 4-85: Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung n (%)	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
Anzahl der insgesamt ausgewerteten Antworten, N*	48	59	107
Exzellent	41 (85,4)	53 (89,8)	94 (87,9)
Effektiv	7 (14,6)	6 (10,2)	13 (12,1)
Teilweise effektiv	0	0	0
Nicht effektiv	0	0	0

<b>Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung</b> n (%)	<b>&lt; 6 Jahre</b> N = 15	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b> N = 15	<b>Gesamt</b> N = 30
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die „Anzahl der insgesamt ausgewerteten Antworten“ zu allen Visiten im Studienzeitraum (N*).			
FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse			

Tabelle 4-86: Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung</b> n (%)	<b>Patienten aus Kids B-LONG</b> N = 27	<b>Patienten aus B-LONG</b> N = 93	<b>Gesamt</b> N = 120
<b>B-YOND, FAS</b>			
Anzahl der insgesamt ausgewerteten Antworten, N*	151	815	966
Exzellent	131 (86,8)	622 (76,3)	753 (78,0)
Effektiv	19 (12,6)	186 (22,6)	203 (21,0)
Teilweise effektiv	1 (0,7)	9 (1,1)	10 (1,0)
Nicht effektiv	0	0	0
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die „Anzahl der insgesamt ausgewerteten Antworten“ zu allen Visiten im Studienzeitraum (N*).			
FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse			

Tabelle 4-87: Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung</b> n (%)	<b>Bedarfsbehandlung</b> N = 22	<b>Prophylaxe</b> N = 28	<b>ITI</b> N = 0
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>			
Anzahl der insgesamt ausgewerteten	33	159	-

<b>Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung</b> n (%)	<b>Bedarfsbehandlung</b> N = 22	<b>Prophylaxe</b> N = 28	<b>ITI</b> N = 0
Antworten, N*			
Exzellent	33 (100,0)	152 (95,6)	-
Effektiv	0	7 (4,4)	-
Teilweise effektiv	0	0	-
Nicht effektiv	0	0	-

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von PUPs B-LONG werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.

Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die „Anzahl der insgesamt ausgewerteten Antworten“ zu allen Visiten im Studienzeitraum (N\*).

FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse

### **B-LONG**

Die Behandler bewerteten das generelle Ansprechen auf die Behandlung auf das jeweilige Therapieregime in 98,8 % der Patientenvisiten als entweder Exzellent oder Effektiv. Für einen Großteil der Patienten wurde die Behandlung mit Exzellent bewertet (74,5 %, 73,2 % und 58,3 % in den drei Gruppen). In keiner der drei Behandlungsgruppen gab es Patienten, bei denen Eftrenonacog alfa als nicht effektiv eingestuft worden ist. Die Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt bestätigt somit die gute Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa.

### **Kids B-LONG**

Die Behandler bewerteten das generelle Ansprechen auf die Behandlung auf das jeweilige Therapieregime in 100 % der bewerteten Fälle als entweder Exzellent oder Effektiv. Für einen Großteil der Patienten, 85,4 % in der Alterskohorte < 6 Jahre und 89,8 % in der Alterskohorte 6 bis < 12 Jahre, wurde die Behandlung mit Exzellent bewertet. In keinem der beiden Behandlungsgruppen gab es Patienten, bei denen Eftrenonacog alfa als nicht effektiv oder teilweise effektiv eingestuft worden ist. Die Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt bestätigt somit die gute Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa.

### **B-YOND**

Die Behandler bewerteten das generelle Ansprechen auf die Behandlung auf das jeweilige Therapieregime in 99,0 % der bewerteten Fälle als entweder Exzellent oder Effektiv. Für einen Großteil der Patienten, 86,8 % aus der Studie Kids B-LONG und 76,3 % aus der Studie B-LONG, wurde die Behandlung mit Exzellent bewertet. In keinem der beiden Behandlungsgruppen gab es Patienten, bei denen Eftrenonacog alfa als nicht effektiv eingestuft worden ist. Die Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den

Prüfarzt bestätigt somit die gute Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa auch in der Langzeitbetrachtung.

### PUPs B-LONG

Die Behandler bewerteten das generelle Ansprechen auf die Behandlung auf das jeweilige Therapieregime in 100 % der bewerteten Patientenvisiten als entweder Exzellent oder Effektiv. Dabei wird das Ansprechen in insgesamt 185 Bewertungen (96,4 %) als Exzellent und in 7 Fällen (3,6 %) Effektiv eingeschätzt. Die Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt bestätigt somit die gute Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa auch bei bisher unbehandelten Patienten.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

### 4.3.2.3.4 Dosierungsintervall – 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 4-88: Operationalisierung von „Dosierungsintervall“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	Dosierungsintervall und Verbrauch von FIX stellen wichtige Kennzahlen bei der Behandlung von Hämophilie B dar, auch wenn diese nicht unmittelbar patientenrelevant erscheinen. Eftrenonacog alfa wurde mit dem Ziel entwickelt Patienten eine im Vergleich zu SHL-rFIX bzw. pdFIX länger wirksame, effektive prophylaktische Behandlung zu ermöglichen und somit Anzahl der Injektionen und Behandlungsbelastung zu reduzieren. SHL-FIX-Präparate müssen in der Regel alle 3 – 4 Tage injiziert werden, um eine ausreichende Blutungskontrolle zu erreichen. Mit Eftrenonacog alfa sind, wie die folgenden Ergebnisse zeigen, deutlich längere Behandlungsintervalle von 7 – 10 Tage möglich.
Kids B-LONG	
B-YOND	
PUPs B-LONG	
FIX: Gerinnungsfaktor IX; pdFIX: Humanplasmatische FIX-Präparate; SHL: Standardhalbwertszeit; SHL-rFIX: Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit	

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.

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

Tabelle 4-89: Dosierungsintervall in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>
<b>B-LONG, FAS</b>	
n	26
Dosierungsintervall in Tagen, gesamt Median (IQR)	12,53 (10,38 – 13,37)
Dosierungsintervall in Tagen, letzte drei Monate in der Studie Median (IQR)	14,00 (11,29 – 14,00)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum	

Tabelle 4-90: Dosierungsintervall in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>&lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
n	11	14	25
Dosierungsintervall in Tagen, letzte sechs Monate in der Studie Median (IQR)	6,97 (6,95 – 7,00)	7,00 (6,96 – 7,00)	6,99 (6,95 – 7,00)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum			

Tabelle 4-91: Dosierungsintervall in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>
<b>B-YOND, FAS</b>			
<b>Patienten aus B-LONG</b>			
N	51	31	17
n	51	31	16
Dosierungsintervall in Tagen MW (SD) Median (IQR)	7,01 (0,16) 6,99 (6,96 – 7,01)	12,13 (3,58) 13,61 (9,98 – 14,04)	6,14 (2,58) 6,61 (4,44 – 6,96)
Patienten mit ≤ 1 Änderungen des Dosierungsintervalls während der Studie n (%)	51 (100,0)	28 (90,3)	14 (87,5)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>			
N	13	0	1
n	13	0	1
Dosierungsintervall in Tagen MW (SD) Median (IQR)	7,02 (0,10) 7,00 (6,98 – 7,00)	-	4,5 (-) 4,50 (4,50 – 4,50)
Patienten mit < 2 Änderungen des Dosierungsintervalls während der Studie n (%)	13 (100,0)	-	1 (100,0)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>			
N	10	5	1
n	10	5	1
Dosierungsintervall in Tagen MW (SD) Median (IQR)	7,09 (0,17) 7,02 (7,00 – 7,12)	9,89 (2,90) 10,20 (10,09 – 10,67)	4,11 (-) 4,11 (4,11 – 4,11)
Patienten mit < 2 Änderungen des Dosierungsintervalls während der Studie n (%)	10 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.			

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>
FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-92: Dosierungsintervall in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Prophylaxe N = 28</b>
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>	
n	28
Dosierungsintervall in Tagen, gesamt MW (SD) Median (IQR)	7,38 (1,99) 7,00 (6,95 – 7,12)
Patienten mit < 1 Änderungen des Dosierungsintervalls während der Studie n (%)	22 (78,6)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; SD: Standardabweichung	

## **B-LONG**

In Gruppe 2, der Behandlung mit individualisierter Prophylaxe begannen die Patienten mit einem Therapieregime, in dem 100 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa in einem Dosierungsintervall von zehn Tagen verabreicht wurden. Anschließend wurde das Dosierungsintervall individuell so angepasst, dass ein FIX-Talspiegel von 1 – 3 % nicht unterschritten wurde. Das mediane Dosierungsintervall in der Studie betrug 12,53 Tage, für den überwiegenden Teil der Patienten konnte das Dosierungsintervall im Verlauf der Studie somit deutlich verlängert werden. Bei über der Hälfte der Patienten (53,8 %) wurde ein Dosierungsintervall von 14 oder mehr Tagen erreicht, daher betrug das mediane Dosierungsintervall, bei Betrachtung der letzten drei Studienmonate, 14 Tage.

## **Kids B-LONG**

In der Studie Kids B-LONG betrug das mediane Dosierungsintervall 6,99 Tage, Unterschiede zwischen den beiden Alterskohorten konnten nicht beobachtet werden. 29 der 30 Patienten (96,7 %) behielten im Verlauf der Studie das initial festgelegte Dosierungsintervall bei.

## **B-YOND**

Das mediane Dosierungsintervall der Patienten in B-YOND, die vormals in der Studie B-LONG eingeschlossen waren, war stark abhängig von dem von den Patienten gemeinsam mit dem behandelnden Arzt gewählten Therapieregime: Bei Patienten, die eine wöchentliche

dosisoptimierte Prophylaxe erhielten, betrug das mediane Dosierungsintervall 6,99 Tage, was für eine gute Adhärenz der Patienten auf ihr Therapieregime spricht. Für die Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe (Intervall) erhielten, wurde ein medianes Dosierungsintervall von 13,61 Tagen beobachtet. Patienten, die eine modifizierte Prophylaxe benötigten, mussten im Mittel alle 6,61 Tage eine Dosis Eftrenonacog alfa injizieren. Die überwiegende Mehrheit der Patienten aller Behandlungsarme (> 87 %) wechselte im Verlauf der Studie B-YOND ihr Dosierungsintervall nicht oder nur einmal. Insgesamt konnte der in der B-LONG Studie beobachtete Trend von Dosierungsintervallen oberhalb der zehn Tage, die zu Beginn der Therapie empfohlen wurden, auch in der Langzeitanwendung bestätigt werden.

Die Patienten aus Kids B-LONG, die in der Studie B-YOND weiter beobachtet worden sind, wurden zu einem großen Teil mit einer wöchentlichen dosisoptimierten Prophylaxe behandelt: 13 der 14 Patienten < 6 Jahre und 10 der 15 älteren Patienten (6 bis < 12 Jahre) erhielten eine wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe. In diesen Patientengruppen betrug das mediane Dosierungsintervall 7,02 bzw. 7,09 Tage, womit die hohe Adhärenz der Patienten bestätigt wird. Fünf Patienten in der Altersgruppe von 6 bis < 12 Jahren bekamen eine individualisierte Prophylaxe (Intervall), in dieser Gruppe wurde ein medianes Dosierungsintervall von 10,20 Tagen beobachtet. Je ein Patient in den beiden Altersgruppen wurde mittels modifizierter Prophylaxe behandelt, die Dosierungsintervalle dort betrug 4,5 Tage (Patienten < 6 Jahre) bzw. 4,11 Tage (Patienten 6 bis < 12 Jahre).

### **PUPs B-LONG**

Patienten in PUPs B-LONG wurden nach temporärer Bedarfsbehandlung mit einem prophylaktischen Therapieregime behandelt, wobei im Verlauf der Studie Anpassungen vorgenommen werden konnten. Im Median wurde ein Dosierungsintervall von 7 Tagen erreicht, beim kürzesten Intervall lagen 3,3 Tage, beim längsten 14,6 Tage zwischen den Injektionen von Eftrenonacog alfa.

#### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

### **4.3.2.3.5 Annualisierter FIX-Verbrauch – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von „Annualisierter FIX-Verbrauch“ – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
B-LONG	Dosierungsintervall und Verbrauch von FIX stellen wichtige Kennzahlen bei der Behandlung von Hämophilie B dar, auch wenn diese nicht unmittelbar patientenrelevant erscheinen. Eftrenonacog alfa wurde mit dem Ziel entwickelt Patienten eine im Vergleich zu SHL-rFIX bzw. pdFIX länger wirksame, effektive prophylaktische Behandlung zu ermöglichen und somit Anzahl der Injektionen



Studie	Operationalisierung
Kids B-LONG  B-YOND  PUPs B-LONG	<p>und Behandlungsbelastung zu reduzieren. SHL-FIX-Präparate müssen in der Regel alle 3 – 4 Tage injiziert werden, um eine ausreichende Blutungskontrolle zu erreichen. Mit Eftrenonacog alfa sind, wie die folgenden Ergebnisse zeigen, deutlich längere Behandlungsintervalle von 7 – 10 Tagen möglich.</p> <p>Die folgenden Angaben zum Verbrauch ergeben sich aus den elektronischen Tagebüchern der Patienten bzw. Aufzeichnungen der Studienzentren, in denen alle Informationen zu Injektionen von Eftrenonacog alfa gesammelt wurden.</p> <p>Der Verbrauch ist dabei jeweils für die Periode der Wirksamkeitsbewertung berechnet. Für die wiederholte PK-Bestimmung in Gruppe 1 der B-LONG-Studie (sequential PK Subgruppe) und für alle operativen Eingriffe und Erholungsphasen von entsprechenden, sowohl kleineren als auch größeren Eingriffen, wurde die Periode der Wirksamkeitsbewertung unterbrochen.</p> <p>Der annualisierte Verbrauch errechnet sich nach:</p> $\frac{\text{Gesamtdosis in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} * 365,25 \text{ je Patient}$
<p>FIX: Gerinnungsfaktor IX; pdFIX: Humanplasmatische FIX-Präparate; PK: Pharmakokinetik; SHL: Standardhalbwertszeit; SHL-rFIX: Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit</p>	

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

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

Tabelle 4-94: Annualisierter FIX-Verbrauch in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Annualisierter FIX-Verbrauch [I. E./kg KG]	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
<b>B-LONG, FAS</b>			
n	61	26	27
Gesamt MW (SD)	2.686,94 (825,97)	3.371,92 (649,69)	936,70 (481,76)
Letzte drei Monate in der Studie <sup>1</sup> MW (SD)	2.467,32 (978,53)	3.497,78 (957,38)	957,73 (699,64)

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

<b>Annualisierter FIX-Verbrauch [I. E./kg KG]</b>	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>
<sup>1</sup> Unter Berücksichtigung von Patienten, die mindestens sechs Monate in der Studie waren, n = 58, 26, 27 für die drei Gruppen. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; I. E.: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-95: Annualisierter FIX-Verbrauch in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Annualisierter FIX-Verbrauch [I. E./kg KG]</b>	<b>&lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
n	15	15	30
Gesamt MW (SD)	3.218,7 (572,66)	3.496,2 (1.015,86)	3.357,5 (822,45)
Prophylaxe MW (SD)	3.041,5 (577,55)	3.185,6 (683,71)	3.113,6 (626,15)
Blutungsbehandlung MW (SD)	147,9 (209,89)	293,8 (515,59)	220,8 (393,83)
Andere Injektionen MW (SD)	29,2 (48,93)	16,9 (44,90)	23,1 (46,57)
Letzte drei Monate in der Studie MW (SD)	3.174,0 (957,74)	3.859,3 (1.615,80)	3.516,6 (1.371,67)
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; I. E.: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-96: Annualisierter FIX-Verbrauch in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
<b>B-YOND, FAS</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				

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

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
N	51	31	17	15
n	51	31	16	15
Durchschnittlicher wöchentlicher Verbrauch [I. E./kg KG] MW (SD)	50,62 (18,79)	58,32 (26,93)	75,51 (40,05)	
Annualisierter Verbrauch [I. E./kg KG] MW (SD)	2.826,6 (1.141,62)	3.272,8 (1.457,45)	4.200,0 (2.259,30)	670,2 (596,73)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>				
N	13	0	1	0
n	13	0	1	0
Durchschnittlicher wöchentlicher Verbrauch [I. E./kg KG] MW (SD)	61,05 (11,50)	-	59,66 (-)	-
Annualisierter Verbrauch [I. E./kg KG] MW (SD)	3.370,7 (649,16)	-	3.331,7 (-)	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
N	10	5	1	0
n	10	5	1	0
Durchschnittlicher wöchentlicher Verbrauch [I. E./kg KG] MW (SD)	59,72 (10,96)	77,73 (35,19)	156,72 (-)	-
Annualisierter Verbrauch [I. E./kg KG] MW (SD)	3.316,5 (767,00)	4.101,5 (1.486,74)	8.931,2 (-)	-
<p>Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von B-YOND werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; I. E.: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-97: Annualisierter FIX-Verbrauch in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Bedarfsbehandlung</b> N = 22	<b>Prophylaxe</b> N = 28	<b>ITI</b> N = 0
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>			
n	22	28	0
Annualisierter Verbrauch [I. E./kg KG] MW (SD)	790,1 (1.510,16)	3.616,8 (1.935,41)	-
<p>Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von PUPs B-LONG werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum; N: Gruppengröße; ITI: Immun-Toleranz-Induktion; SD: Standardabweichung</p>			

**B-LONG**

Der mittlere annualisierte Verbrauch an Eftrenonacog alfa betrug für die Patienten mit wöchentlicher, dosisoptimierter Prophylaxe 2.686,94 I. E./kg KG und unter individualisierter Prophylaxe 3.371,92 I. E./kg KG. Für die Bedarfsbehandlung wurden annualisiert im Mittel 936,70 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa benötigt.

**Kids B-LONG**

Der mittlere annualisierte Gesamtverbrauch an Eftrenonacog alfa betrug für die Patienten < 6 Jahre 3.218,7 I. E./kg KG. Davon wurden 3.041,5 I. E./kg KG für die prophylaktische Behandlung, 147,9 I. E./kg KG für akute Blutungsbehandlung und die verbleibenden 29,2 I. E./kg KG für „sonstige“ Injektionen verwendet. Der annualisierte Gesamtverbrauch für Patienten von 6 bis ≤ 12 Jahren betrug 3.496,2 I. E./kg KG. Hierbei wurden 3.185,6 I. E./kg KG für die prophylaktische Behandlung, 293,8 I. E./kg KG für akute Blutungsbehandlung und die verbleibenden 16,9 I. E./kg KG für „sonstige“ Injektionen verwendet.

**B-YOND**

Im Rahmen der Langzeitextensionsstudie B-YOND konnten Patienten aus B-LONG und Kids B-LONG Eftrenonacog alfa in verschiedenen prophylaktischen Therapieregimen oder als Bedarfsbehandlung erhalten. Patienten aus B-LONG benötigten dabei je nach Art der prophylaktischen Behandlung im Mittel jährlich zwischen 2.826,6 und 4.200,0 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa. Bei einer Bedarfsbehandlung wurden annualisiert im Mittel 670,2 I. E./kg KG verwendet.

Die Patienten < 12 Jahren aus Kids B-LONG durften im Rahmen von B-YOND nur mit prophylaktischen Therapieregimen behandelt werden. Für Kinder < 6 Jahre wurden dabei annualisiert zwischen 3.331,7 und 3.370,7 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa verbraucht. Der annualisierte Verbrauch für Kinder von 6 bis < 12 Jahre lag, abhängig von der Art der Prophylaxe, im Bereich von 3.316,5 bis 8.931,2 I. E./kg KG. Der Extremwert von

8.931,2 I. E./kg KG geht dabei auf einen einzelnen Patienten zurück, der zur Kontrolle seiner Hämophilie B eine modifizierte Prophylaxe mit Injektionen alle 4,11 Tage bei einer Dosis von 156,72 I. E./kg KG erhielt.

### PUPs B-LONG

Der mittlere annualisierte Verbrauch an Eftrenonacog alfa betrug für die Patienten mit Bedarfsbehandlung 790,1 I. E./kg KG und unter Prophylaxe 3.616,8 I. E./kg KG. Dabei waren patientenindividuell starke Schwankungen zu beobachten; so liegen minimaler und maximaler annualisierter Verbrauch während der Bedarfsbehandlung zwischen 0 bis 5.719 I. E./kg KG und für eine Prophylaxe zwischen 2.544 bis 13.164 I. E./kg KG.

#### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

#### **4.3.2.3.6 Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode – 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 4-98: Operationalisierung von „Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Im Rahmen der Studien wurde auch die Anzahl an Tagen ermittelt, die zwischen der letzten Injektion und dem Auftreten einer neuen Blutungsepisode lag. Die Auswertung erfolgt auf Basis der im Patiententagebuch vermerkten Informationen zu Blutungsepisoden und Therapie mit Eftrenonacog alfa. Dabei wurden in den Studien verschiedene Bezugspunkte zur Auswertung des Endpunkts gewählt.
B-LONG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tage seit der letzten Injektion zur Behandlung einer akuten Blutung bis zum Auftreten einer neuen Blutungsepisode</li> <li>• Tage seit der letzten Injektion bis zum Auftreten einer neuen Blutungsepisode, wobei hier auch prophylaktisch verabreichte Injektionen berücksichtigt wurden</li> </ul>
Kids B-LONG  B-YOND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tage seit der letzten Injektion bis zum Auftreten einer neuen Blutungsepisode, wobei hier auch prophylaktisch verabreichte Injektionen berücksichtigt wurden</li> </ul>

*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.*

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

Tabelle 4-99: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>
<b>B-LONG, FAS</b>			
Tage seit der letzten Injektion zur Behandlung einer akuten Blutung bis zum Auftreten einer neuen Blutungsepisode			
Patienten mit mind. einer auswertbaren Blutungsepisode, n	35	13	27
Anzahl an bewertbaren Blutungsepisoden für die Analyse, n	110	45	359
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	40,78 (14,10 – 78,63)	39,48 (26,05 – 84,82)	13,42 (8,00 – 22,83)
Pro Patient Median (IQR)	59,52 (37,39 – 88,78)	76,13 (51,38 – 98,29)	19,67 (15,61 – 32,86)
Tage seit der letzten Injektion bis zum Auftreten einer neuen Blutungsepisode			
Patienten mit mind. einer auswertbaren Blutungsepisode, n	47	15	27
Anzahl an bewertbaren Blutungsepisoden für die Analyse, n	154	60	363
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	4,01 (2,82 – 5,13)	6,89 (4,28 – 9,29)	13,29 (8,00 – 22,35)
Pro Patient Median (IQR)	4,02 (3,01 – 4,95)	6,97 (5,58 – 8,19)	19,67 (14,89 – 32,75)

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

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27</b>
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen zur PK-Analyse sowie Zeiträume, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert. Blutungsepisoden vom Typ „unbekannt“ sind in die Analyse nicht eingeflossen, da es für diese Blutungsepisoden keinen dokumentierten Zeitpunkt ihres Beginns gibt. Die Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer Blutungsepisode bis zum Auftreten einer neuen Blutung ist über alle bewertbaren Blutungsepisoden pro Patient gemittelt.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>			

Tabelle 4-100: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>&lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>			
Tage seit der letzten prophylaktischen Injektion bis zum Auftreten einer neuen Blutungsepisode			
Patienten mit mind. einer auswertbaren Blutungsepisode, n	4	6	10
Anzahl an bewertbaren Blutungsepisoden für die Analyse, n	5	11	16
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	3,97 (0,71 – 4,27)	5,55 (3,30 – 6,04)	4,90 (2,97 – 5,94)
Pro Patient Median (IQR)	4,12 (2,33 – 5,30)	5,52 (4,41 – 6,04)	4,86 (3,97 – 6,04)
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>			

Tabelle 4-101: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
<b>B-YOND, FAS</b>				
Tage seit der letzten Injektion bis zum Auftreten einer neuen Blutungsepisode				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
N	51	31	17	15
n	51	31	16	15
Patienten mit mind. einer auswertbaren Blutungsepisode, n	36	24	9	1
Anzahl an bewertbaren Blutungsepisoden für die Analyse, n	264	98	66	1
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	3,72 (2,78 – 4,88)	7,35 (4,62 – 9,93)	2,96 (1,90 – 4,24)	143,40 (143,40 – 143,40)
Pro Patient Median (IQR)	3,91 (2,96 – 4,71)	6,71 (4,67 – 9,29)	3,20 (1,63 – 4,46)	143,40 (143,40 – 143,40)
<b>Patienten aus Kids B-LONG, &lt; 6 Jahre</b>				
N	13	0	1	0
n	13	0	1	0
Patienten mit mind. einer auswertbaren Blutungsepisode, n	4	-	1	-
Anzahl an bewertbaren Blutungsepisoden für die Analyse, n	25	-	1	-
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	4,74 (2,96 – 5,40)	-	2,38 (2,38 – 2,38)	-
Pro Patient Median (IQR)	4,38 (2,19 – 4,62)	-	2,38 (2,38 – 2,38)	-
<b>Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis &lt; 12 Jahre</b>				
N	10	5	1	0



	<b>Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>	<b>Individual. Prophylaxe (Intervall)</b>	<b>Modifizierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
n	10	5	1	0
Patienten mit mind. einer auswertbaren Blutungsepisode, n	5	4	0	-
Anzahl an bewertbaren Blutungsepisoden für die Analyse, n	22	9	0	-
Pro Blutungsepisode Median (IQR)	3,44 (2,73 – 4,88)	7,43 (6,39 – 7,94)	-	-
Pro Patient Median (IQR)	3,25 (2,97 – 4,06)	7,79 (6,43 – 10,36)	-	-
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von B-YOND werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse</p>				

## B-LONG

Das mediane Intervall zwischen der letzten Injektion Eftrenonacog alfa zur Behandlung einer Blutungsepisode bis zur Behandlung einer neu aufgetretenen Blutungsepisode war bei den Patienten unter Prophylaxe mit 40,8 bzw. 39,5 Tagen deutlich länger als bei den Patienten unter Bedarfsbehandlung (13,4 Tage). Dieses Ergebnis ist konsistent mit den signifikant niedrigeren annualisierten Blutungsraten unter prophylaktischer Behandlung.

## Kids B-LONG

Die mediane Zeit von der letzten prophylaktischen Injektion von Eftrenonacog alfa bis zu einem Blutungsereignis betrug 4,90 Tage. Da die Blutungsraten insgesamt sehr niedrig waren, sind nur 16 Blutungsereignisse in die Analyse eingeflossen.

## B-YOND

Die Daten der Extensionsstudie B-YOND bestätigen die Auswertungen der vorherigen Studien. So wurden bei Patienten aus B-LONG unter prophylaktischer Behandlung ein medianes Intervall seit der letzten prophylaktischen Injektion bis zum Auftreten einer neuen Blutungsepisode zwischen 2,96 – 7,35 Tagen gemessen. Die Analyse pro Patient liefert mit 3,20 – 6,71 Tagen vergleichbare Werte. Dies gilt auch für Patienten aus Kids B-LONG < 6 Jahre, bei denen dieses Zeitintervall unter prophylaktischer Behandlung 4,74 Tage pro

Blutungsepisode bzw. 4,38 Tage pro Patient beträgt. Für Patienten aus Kids B-LONG zwischen 6 bis < 12 Jahre beträgt der mediane Zeitraum 3,44 bzw. 7,43 Tage (Auswertung pro Blutungs-episode). Auch hier liefert die Betrachtung pro Patient vergleichbare Werte von 3,25 bzw. 7,79 Tagen.

#### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

#### **4.3.2.3.3.7 EQ-5D-Y VAS – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von „EQ-5D-Y VAS“ – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Kids B-LONG  B-YOND	<p>Auf der visuellen Analogskala (VAS) wird der allgemeine, aktuelle Gesundheitszustand durch den Patienten auf einer Skala von 100 (bester, denkbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester, denkbarer Gesundheitszustand) bewertet. Diese Operationalisierung ist als valide und patientenrelevant anzusehen.</p> <p><b>Kids B-LONG:</b> Der Fragebogen wurde bei Baseline, Woche 24 und Woche 50, erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.</p> <p><b>B-YOND:</b> Der Fragebogen wurde bei Baseline sowie nach 6, 12, 18, 24, 30, 36 und 42 Monaten erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.</p>
EQ-5D-Y: European Quality of Life-5 Dimensions Youth; VAS: Visuelle Analogskala	

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

Bei den eingeschlossenen Studien Kids B-LONG und B-YOND handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

Tabelle 4-103: EQ-5D-Y VAS in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>Kids B-LONG, Patienten ≥ 7 Jahre, FAS (N = 13)</b>				
Baseline	10	90,1 (16,31)	-	-
Woche 24	9	89,0	92,2 (10,88)	3,2 (22,48)
Woche 50	8	87,6	93,9 (9,93)	6,3 (21,02)
Studienende	10	90,1	95,1 (9,13)	5,0 (18,72)
Das Studienende bezieht sich auf den letzten verfügbaren Wert eines Patienten. EQ-5D-Y: European Quality of Life-5 Dimensions Youth; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala				

Tabelle 4-104: EQ-5D-Y VAS in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>B-YOND, Patienten ≥ 7 Jahre, FAS (N = 14)</b>				
Baseline	12	92,6 (10,36)	-	-
Monat 6	10	91,1	94,6 (4,58)	3,5 (9,91)
Monat 12	5	94,6	85,8 (16,15)	-8,8 (17,60)
Monat 18	7	90,4	96,0 (2,16)	5,6 (11,54)
Monat 24	5	94,8	96,8 (2,49)	2,0 (4,53)
Monat 30	6	87,5	88,3 (19,15)	0,8 (26,72)
Monat 36	4	94,8	98,3 (2,36)	3,5 (8,50)
Monat 42	2	100	97,0 (2,83)	-3,0 (2,83)
Studienende	10	91,7	87,6 (16,32)	-4,1 (17,20)
Das Studienende bezieht sich auf den letzten verfügbaren Wert eines Patienten. EQ-5D-Y: European Quality of Life-5 Dimensions Youth; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala				

### Kids B-LONG und B-YOND

Die Analyse der EQ-5D-Y VAS zeigt mit Werten von über 90 Punkten bei Baseline einen sehr guten allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten an. Im Studienverlauf verändert sich dieser Wert nur unwesentlich. Weitergehende Schlussfolgerungen sind auf Grund der geringen Patientenzahlen und teilweise hohen Standardabweichungen nicht möglich.

*Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

**4.3.2.3.3.8 Änderungen in der körperlichen Aktivität – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von „Änderungen in der körperlichen Aktivität“ – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
B-LONG  Kids B-LONG	<p>Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte wurden im Rahmen der geplanten Visiten um eine Einschätzung gebeten, wie sich die körperliche Aktivität des Patienten / Kindes im Vergleich zur letzten Visite verändert hat. Dabei waren folgende Antworten möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient ist körperlich aktiver, also mehr oder intensivere Aktivität als bei der vorhergehenden Visite</li> <li>• Der Patient ist körperlich weniger aktiv, also weniger oder weniger intensive Aktivität als bei der vorhergehenden Visite</li> <li>• Der Patient ist im Vergleich zum Zeitraum vor der vorhergehenden Visite körperlich gleich aktiv</li> </ul> <p><b>B-LONG:</b> Der Fragebogen wurde nach 4, 16, 26, 39 und 52 Wochen erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.</p> <p><b>Kids B-LONG:</b> Der Fragebogen wurde nach 3, 12, 24, 36 und 50 Wochen erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.</p>

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

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG und Kids B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

Tabelle 4-106: Änderungen in der körperlichen Aktivität in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung der körperlichen Aktivität des Patienten im Vergleich zur vorherigen Visite, n (%)	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfsbehandlung N = 27
<b>B-LONG</b>			
<b>Woche 4</b>			
Mehr Aktivität	9 (15,5)	2 (8,0)	6 (23,1)
Gleichbleibende Aktivität	49 (84,5)	23 (92,0)	18 (69,2)
Geringere Aktivität	0	0	2 (7,7)
<b>Woche 16</b>			
Mehr Aktivität	16 (29,1)	5 (20,0)	8 (30,8)
Gleichbleibende Aktivität	39 (70,9)	19 (76,0)	14 (53,8)
Geringere Aktivität	0	1 (4,0)	4 (15,4)
<b>Woche 26</b>			
Mehr Aktivität	15 (27,3)	7 (28,0)	7 (26,9)
Gleichbleibende Aktivität	35 (63,6)	16 (64,0)	15 (57,7)
Geringere Aktivität	5 (9,1)	2 (8,0)	4 (15,4)
<b>Woche 39</b>			
Mehr Aktivität	14 (25,5)	8 (33,3)	5 (38,5)
Gleichbleibende Aktivität	36 (65,5)	15 (62,5)	7 (53,8)
Geringere Aktivität	5 (9,1)	1 (4,2)	1 (7,7)
<b>Woche 52</b>			
Mehr Aktivität	10 (20,4)	5 (22,7)	2 (28,6)
Gleichbleibende Aktivität	34 (69,4)	15 (68,2)	4 (57,1)
Geringere Aktivität	5 (10,2)	2 (9,1)	1 (14,3)
<b>Studienende</b>			
Mehr Aktivität	10 (16,7)	6 (24,0)	9 (33,3)
Gleichbleibende Aktivität	41 (68,3)	17 (68,0)	16 (59,3)
Geringere Aktivität	9 (15,0)	2 (8,0)	2 (7,4)
Das Studienende bezieht sich auf den letzten verfügbaren Wert eines Patienten. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Patienten mit vorhandenen Werten zum jeweiligen Zeitpunkt. FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse			

Tabelle 4-107: Änderungen in der körperlichen Aktivität in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Veränderung der körperlichen Aktivität des Patienten im Vergleich zur vorherigen Visite, n (%)</b>	<b>&lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG</b>			
<b>Woche 3</b>			
Mehr Aktivität	2 (13,3)	4 (28,6)	6 (20,7)
Gleichbleibende Aktivität	12 (80,0)	10 (71,4)	22 (75,9)
Geringere Aktivität	1 (6,7)	0	1 (3,4)
<b>Woche 12</b>			
Mehr Aktivität	5 (35,7)	5 (33,3)	10 (34,5)
Gleichbleibende Aktivität	8 (57,1)	10 (66,7)	18 (62,1)
Geringere Aktivität	1 (7,1)	0	1 (3,4)
<b>Woche 24</b>			
Mehr Aktivität	3 (23,1)	4 (26,7)	7 (25,0)
Gleichbleibende Aktivität	10 (76,9)	8 (53,3)	18 (64,3)
Geringere Aktivität	0	3 (20,0)	3 (10,7)
<b>Woche 36</b>			
Mehr Aktivität	1 (8,3)	6 (40,0)	7 (25,9)
Gleichbleibende Aktivität	11 (91,7)	9 (60,0)	20 (74,1)
Geringere Aktivität	0	0	0
<b>Woche 50</b>			
Mehr Aktivität	4 (40,0)	3 (21,4)	7 (29,2)
Gleichbleibende Aktivität	4 (40,0)	11 (78,6)	15 (62,5)
Geringere Aktivität	2 (20,0)	0	2 (8,3)
<b>Studienende</b>			
Mehr Aktivität	5 (33,3)	3 (20,0)	8 (26,7)
Gleichbleibende Aktivität	7 (46,7)	12 (80,0)	19 (63,3)
Geringere Aktivität	3 (20,0)	0	3 (10,0)
Das Studienende bezieht sich auf den letzten verfügbaren Wert eines Patienten. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Patienten mit vorhandenen Werten zum jeweiligen Zeitpunkt. FAS: Full-Analysis-Set; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse			

**B-LONG**

Die Patienten in der Studie B-LONG waren zum überwiegenden Teil in der Lage, den Grad ihrer körperlichen Aktivität entweder aufrechtzuerhalten oder zu verbessern.

**Kids B-LONG**

Die Patienten in der Studie Kids B-LONG waren zum überwiegenden Teil in der Lage, den Grad ihrer körperlichen Aktivität entweder aufrechtzuerhalten oder zu verbessern.

*Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

**4.3.2.3.9 Perioperatives Management**

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Perioperatives Management“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG Kids B-LONG B-YOND PUPs B-LONG	<p>Die Wirksamkeit und Effektivität eines FIX-Präparates muss auch im Rahmen der Blutungskontrolle bei / nach Operationen gegeben sein. In den Studien wurde daher die Behandlung mit Eftrenonacog alfa im Kontext von Operationen gesondert ausgewertet (Surgery Subgroup).</p> <p>Größere Operationen (Major Surgery) waren in den Studien zulässig, sofern ein Patient Eftrenonacog alfa bereits mindestens 3 ED erhalten hatte (B-LONG: bis das abgekürzte PK-Profil des Patienten nach ca. sieben Tagen vorlag). Patienten mit weniger ED aber akutem Operationsbedarf mussten die Studie verlassen. Größere Operationen waren definiert als alle (geplanten oder ungeplanten) Eingriffe, bei denen regelhaft (aber nicht immer) eine Vollnarkose und / oder Unterstützung der Atemfunktion notwendig wurde, einer der großen Körperhölräume geöffnet wurde oder wenn aus diesem Eingriff eine substanzielle Einschränkung hinsichtlich physischer oder physiologischer Funktionen resultierte (z. B. Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, Gelenkersatz oder Amputation von Gliedmaßen). Die prophylaktische Dosis Eftrenonacog alfa vor solchen Operationen sollte dabei, in Abhängigkeit vom geplanten Eingriff und dem individuellen PK-Profil des Patienten, zwischen 40 – 100 I. E./kg KG liegen.</p> <p>Kleinere Eingriffe (Minor Surgery) waren definiert als alle (geplanten oder ungeplanten) Operationen, bei denen keine Vollnarkose und / oder Unterstützung der Atemfunktion notwendig wurde (z. B. kleinere Zahnbehandlungen, Inzisionen, Drainage von Abszessen oder einfache Exzisionen).</p> <p>Für die Wirksamkeitsanalyse von Eftrenonacog alfa im Kontext von Operationen wurde zum einen der Chirurg / Prüfarzt um eine Beurteilung gebeten, wie gut der Patient durch Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa während größerer Operationen geschützt war. Basis für die Bewertung ist die erste Einschätzung der Hämostase durch den Chirurgen / Prüfarzt 24 Stunden oder später nach dem Eingriff. Die genutzte Skala wies folgende Ausprägungen und Definitionen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exzellent: der intraoperative und postoperative Blutverlust war vergleichbar mit oder geringer als bei einer Person ohne Hämophilie. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine zusätzlichen Dosen Eftrenonacog alfa wurden benötigt UND</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ der Bedarf an Blutkomponententransfusionen entsprach dem einer Person ohne Hämophilie</li> <li>• Gut: das intraoperative und / oder postoperative Bluten war gegenüber dem, was bei einer Person ohne Hämophilie erwartet wird leicht erhöht, aber der Unterschied war nicht klinisch bedeutsam. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der intraoperative Blutverlust war nicht höher als für eine Person ohne Hämophilie erwartet UND</li> <li>○ keine zusätzlichen Dosen Eftrenonacog alfa wurden benötigt UND</li> <li>○ der Bedarf an Blutkomponententransfusionen entsprach dem einer Person ohne Hämophilie</li> </ul> </li> <li>• Mittelmäßig: der intraoperative und postoperative Blutverlust war gegenüber dem, was für eine Person ohne Hämophilie erwartet wird, erhöht und zusätzliche Behandlungsmaßnahmen waren notwendig. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der intraoperative Blutverlust war höher als für eine Person ohne Hämophilie erwartet ODER</li> <li>○ zusätzliche Dosen Eftrenonacog alfa waren erforderlich ODER</li> <li>○ eine erhöhte Menge an Bluttransfusion wurde benötigt</li> </ul> </li> <li>• Gering / keine: bedeutsamer intraoperativer und/oder postoperativer Blutverlust, der gegenüber dem, was für einen Patienten ohne Hämophilie erwartete wird, deutlich erhöht war und nicht durch ein anderes medizinisches / chirurgisches Problem außer der Hämophilie erklärt werden konnte. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der intraoperative Blutverlust war höher als für eine Person ohne Hämophilie erwartet ODER</li> <li>○ ein unerwarteter Blutdruckabfall oder eine unerwartete Verlegung auf die Intensivstation aufgrund des Blutens fanden statt ODER</li> <li>○ eine substanziiell erhöhte Menge an Bluttransfusion wurde benötigt</li> </ul> </li> </ul> <p>Zudem wurden die Anzahl der Injektionen sowie die jeweilige Dosis Eftrenonacog alfa im Kontext von Operationen dokumentiert und analysiert.</p>
ED: Expositionstag; FIX: Faktor IX; I. E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik	

*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.*

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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



**4.3.2.3.3.9.1 Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management**

Tabelle 4-109: Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 4 Perioperatives Management N = 12</b>
<b>B-LONG, FAS</b>	
Anzahl der größeren operativen Eingriffe im Studienzeitraum, n	14
Anzahl der größeren operativen Eingriffe, für die eine Bewertung vorliegt, N*	14
Bewertung der operativen Prophylaxe durch den Chirurgen / Prüfarzt, n (%)	
Exzellent oder Gut	14 (100,0)
Exzellent	13 (92,9)
Gut	1 (7,1)
Mittelmäßig	0 (0)
Gering / keine	0 (0)
Anzahl der kleineren operativen Eingriffe im Studienzeitraum, n	15
Anzahl der kleineren operativen Eingriffe, für die eine Bewertung vorliegt, N*	12
Bewertung der operativen Prophylaxe durch den Chirurgen / Prüfarzt, n (%)	
Exzellent oder Gut	11 (91,7)
Exzellent	10 (83,3)
Gut	1 (8,3)
Mittelmäßig	1 (8,3)
Gering / keine	0 (0)
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten größeren bzw. kleineren Eingriffe (N*). FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl analysierter Ereignisse; N: Gruppengröße	

Tabelle 4-110: Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, FAS</b>	
Anzahl der größeren operativen Eingriffe im	0

	<b>Gesamt N = 30</b>
Studienzeitraum, n	
Anzahl der kleineren operativen Eingriffe im Studienzeitraum, n	3
Anzahl der kleineren operativen Eingriffe, für die eine Bewertung vorliegt, N*	3
<b>Bewertung der operativen Prophylaxe durch den Chirurgen / Prüfarzt, n (%)</b>	
Exzellente oder Gut	3 (100,0)
Exzellente	3 (100,0)
Gut	0 (0)
Mittelmäßig	0 (0)
Gering / keine	0 (0)
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten größeren bzw. kleineren Eingriffe (N*). FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl analysierter Ereignisse; N: Gruppengröße	

Tabelle 4-111: Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Patienten aus Kids B-LONG N = 27</b>	<b>Patienten aus B-LONG N = 93</b>
<b>B-YOND, FAS</b>		
Anzahl der größeren operativen Eingriffe im Studienzeitraum, n	1	20
Anzahl der größeren operativen Eingriffe, für die eine Bewertung vorliegt, N*	1	18
<b>Bewertung der operativen Prophylaxe durch den Chirurgen / Prüfarzt, n (%)</b>		
Exzellente oder Gut	1 (100,0)	18 (100,0)
Exzellente	1 (100,0)	15 (83,3)
Gut	0 (0)	3 (16,7)
Mittelmäßig	0 (0)	0 (0)
Gering / keine	0 (0)	0 (0)
Anzahl der kleineren operativen Eingriffe im Studienzeitraum, n	2	42
Anzahl der kleineren operativen Eingriffe, für die eine Bewertung vorliegt,	2	21

	<b>Patienten aus Kids B-LONG N = 27</b>	<b>Patienten aus B-LONG N = 93</b>
N*		
Bewertung der operativen Prophylaxe durch den Chirurgen / Prüfarzt, n (%)		
Exzellente oder Gut	2 (100,0)	21 (100,0)
Exzellente	2 (100,0)	17 (81,0)
Gut	0 (0)	4 (19,0)
Mittelmäßig	0 (0)	0 (0)
Gering / keine	0 (0)	0 (0)
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten größeren bzw. kleineren Eingriffe (N*). FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl analysierter Ereignisse; N: Gruppengröße		

Tabelle 4-112: Bewertung der Wirksamkeit im perioperativen Management in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gesamt N = 33</b>
<b>PUPs B-LONG, FAS</b>	
Anzahl der größeren operativen Eingriffe im Studienzeitraum, n	0
Anzahl der kleineren operativen Eingriffe im Studienzeitraum, n	21
Anzahl der kleineren operativen Eingriffe, für die eine Bewertung vorliegt, N*	9
Bewertung der operativen Prophylaxe durch den Chirurgen / Prüfarzt, n (%)	
Exzellente oder Gut	9 (100,0)
Exzellente	9 (100,0)
Gut	0 (0)
Mittelmäßig	0 (0)
Gering / keine	0 (0)
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten größeren bzw. kleineren Eingriffe (N*). FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl analysierter Ereignisse; N: Gruppengröße	

## B-LONG

Insgesamt wurden in der Studie B-LONG 14 größere operative Eingriffe vorgenommen und die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa in diesem speziellen Setting untersucht. Bei 13 von 14 Patienten (92,9 %) wurde die Wirksamkeit als Exzellente beurteilt. Bei einem Patienten wurde die operative Prophylaxe als Gut eingestuft. Bei diesem Patienten wurde das

rechte Kniegelenk ersetzt, der geschätzte Blutverlust betrug ca. 100 ml, eine Bluttransfusion wurde nicht benötigt.

Zusätzlich wurden im Rahmen der Studie 15 kleinere operative Eingriffe an 13 Patienten durchgeführt, von denen für 12 Eingriffe eine Bewertung vorlag. Dabei wurde die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in 11 Fällen (91,7 %) als Exzellent oder Gut beurteilt.

### **Kids B-LONG**

In der Studie Kids B-LONG wurde bei keinem Patienten ein größerer operativer Eingriff vorgenommen. Daher ist die Bewertung der Behandlung bei den drei kleineren Eingriffen dargestellt, die im Laufe der Studie vorgenommen worden sind. In allen diesen Fällen wurde die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa als Exzellent bewertet.

### **B-YOND**

In der Studie B-YOND wurden bei Patienten aus B-LONG insgesamt 20 größere operative Eingriffe vorgenommen, wobei für 18 dieser Eingriffe eine Bewertung vorliegt. Dabei wurde die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in 15 Fällen (83,3 %) als Exzellent und bei den restlichen 3 Eingriffen (16,7 %) als Gut eingestuft. Für den einzelnen Patienten aus der Studie Kids B-LONG mit einem größeren operativen Eingriff wurde die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa ebenfalls als Exzellent bewertet.

Ein vergleichbares Bild ergibt sich für kleinere operative Eingriffe, wobei hier insgesamt 23 Operationen bewertet wurden. Dabei wurde die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in allen Fällen als Exzellent oder Gut eingestuft.

### **PUPs B-LONG**

In der Studie PUPs B-LONG wurde bei keinem Patienten ein größerer operativer Eingriff vorgenommen. In allen Fällen von kleineren Eingriffen, bei denen eine Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa vorliegt (9 von 21 Operationen) wurde diese vom Chirurgen / Prüfarzt als Exzellent (100 %) eingeschätzt

#### 4.3.2.3.3.9.2 Anzahl an Injektionen für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des Eingriffs, Blutverlust und Transfusionen

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (benötigte Injektionen/Dosis) – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 4 Perioperatives Management N = 12</b>
<b>B-LONG, FAS</b>	
Anzahl der größeren operativen Eingriffe, die in die Bewertung eingeflossen sind, n	14
Anzahl an Injektionen, die zur Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurden Median (Min; Max)	1,00 (1,0; 4,0)
Dosis pro Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurden [I. E./kg KG] Median (Min; Max)	90,91 (49,4; 142,3)
Gesamtdosis, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurde [I. E./kg KG] Median (Min; Max)	102,59 (49,4; 264,5)
Geschätzter Blutverlust während des Eingriffs [ml] Median (Min; Max)	65,50 (0,0; 300,0)
Benötigte Transfusionen während des Eingriffs, n (%)	
0 Transfusionen	12 (85,7)
1 Transfusion	0 (0)
2 Transfusionen	1 (7,1)
3 Transfusionen	0 (0)
> 3 Transfusionen	1 (7,1)
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten größeren Eingriffe. FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; n: Anzahl analysierter Ereignisse; N: Gruppengröße	

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Wirksamkeit im perioperativen Management bei größeren Eingriffen (benötigte Injektionen/Dosis) – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Patienten aus Kids B-LONG N = 27</b>	<b>Patienten aus B-LONG N = 93</b>
<b>B-YOND, FAS</b>		
Anzahl Patienten mit größeren Operationen	1	15

	<b>Patienten aus Kids B-LONG N = 27</b>	<b>Patienten aus B-LONG N = 93</b>
n		
Anzahl der größeren operativen Eingriffe, die in die Bewertung eingeflossen sind, n	1	20
Anzahl an Injektionen, die zur Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurden Median (Min; Max)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Dosis pro Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurden [I. E./kg KG] Median (Min; Max)	99,43 (99,4; 99,4)	89,93 (60,6; 152,3)
Gesamtdosis, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurde [I. E./kg KG] Median (Min; Max)	99,43 (99,4; 99,4)	105,26 (60,6; 341,3)
Geschätzter Blutverlust während des Eingriffs [ml] Median (Min; Max)	10,0 (10,0; 10,0)	225,0 (0; 5.610)
Benötigte Transfusionen während des Eingriffs, n (%)		
0 Transfusionen	1 (100,0)	19 (95,0)
1 Transfusion	0 (0)	0 (0)
2 Transfusionen	0 (0)	1 (5,0)
3 Transfusionen	0 (0)	0 (0)
> 3 Transfusionen	0 (0)	0 (0)
Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der analysierten größeren Eingriffe. FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl analysierter Ereignisse; N: Gruppengröße		

### **B-LONG**

Insgesamt wurde in 85,7 % der Operationen nur eine einzige prophylaktische Injektion Eftrenonacog alfa benötigt, um die Hämostase während der Operation aufrecht zu erhalten. Bluttransfusionen während der Operation wurden lediglich in 2 von 14 Fällen (14,2 %) benötigt.

### **Kids B-LONG**

In der Studie Kids B-LONG wurde bei keinem Patienten ein größerer operativer Eingriff vorgenommen. Die Bewertung des Endpunkts auf Basis kleinerer operativer Eingriffe ist nicht sinnvoll möglich.

### **B-YOND**

Insgesamt wurde in 95,2 % der Operationen nur eine einzige prophylaktische Injektion Eftrenonacog alfa benötigt, um die Hämostase während der Operation aufrecht zu erhalten. Bluttransfusionen während der Operation wurden lediglich in 1 von 21 Fällen (4,8 %) benötigt.

**PUPs B-LONG**

In der Studie PUPs B-LONG wurde bei keinem Patienten ein größerer operativer Eingriff vorgenommen. Die Bewertung des Endpunkts auf Basis kleinerer operativer Eingriffe ist nicht sinnvoll möglich.

*Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

**4.3.2.3.3.10 Pharmakokinetik-Parameter**

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von „Pharmakokinetik-Parameter“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	<p>Eftrenonacog alfa wurde mit dem Ziel entwickelt, einen besseren Schutz der Patienten, eine größere Therapieadhärenz und eine höhere Lebensqualität zu erreichen. Dies wird insbesondere durch die Verlängerung der Halbwertszeit erreicht, da sich der grundlegende Wirkmechanismus nicht von anderen FIX-Präparaten unterscheidet (siehe auch Modul 2). Daher spielen Pharmakokinetik-Parameter eine wesentliche Rolle bei der Betrachtung von Eftrenonacog alfa.</p> <p>Für die jeweilige Studie wurden alle PK-Proben in einem Zentrallabor mittels „one stage aPTT clotting assay“ auf FIX-Aktivität getestet.</p>
B-LONG	<p>Im Rahmen der pivotalen Studie B-LONG wurde eine umfangreiche Analyse der PK-Parameter von Eftrenonacog alfa vorgenommen. Dazu wurden folgende Parameter erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximale Aktivität im Plasma</li> <li>• Halbwertszeit (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• Clearance</li> <li>• Verteilungsvolumen im Steady State</li> <li>• Fläche unter der Kurve (AUC)</li> <li>• Mittlere Verweilzeit</li> <li>• Inkrementelle Recovery</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen eines Wertes von 3 % über dem Baseline-Wert</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen eines Wertes von 1 % über dem Baseline-Wert</li> </ul> <p>Vor der ersten Dosis Eftrenonacog alfa (oder Nonacog alfa) wurden die Patienten einer 120-Stunden-Wash-Out-Phase unterzogen, damit keine FIX-Restaktivität eines FIX-Präparats vorhanden war.</p> <p>Die Vorgaben zur Probenahme unterschieden sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen:  <u>Gruppe 1 – Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, Sequential PK-Subgruppe</u></p> <p>Bei dieser Subgruppe an Patienten wurden nacheinander PK-Profile für Nonacog alfa und Eftrenonacog alfa erhoben, wobei die folgenden Probenahmezeitpunkte im Protokoll definiert waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonacog alfa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach der Wash-Out-Phase und vor der ersten Injektion Nonacog alfa;</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>anschließend folgende Zeitpunkte nach Start der Injektion: 10 Minuten (<math>\pm 2</math> Minuten), 1 Stunde (<math>\pm 15</math> Minuten), 3 Stunden (<math>\pm 15</math> Minuten), 6 Stunden (<math>\pm 15</math> Minuten), 24 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 48 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 72 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 96 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eftrenonacog alfa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach der Wash-Out-Phase und vor der ersten Injektion Eftrenonacog alfa; anschließend folgende Zeitpunkte nach Start der Injektion: 10 Minuten (<math>\pm 2</math> Minuten), 1 Stunde (<math>\pm 15</math> Minuten), 3 Stunden (<math>\pm 15</math> Minuten), 6 Stunden (<math>\pm 15</math> Minuten), 24 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 48 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 96 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 144 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 168 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 196 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 240 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Gruppe 1 – Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, non-sequential PK-Subgruppe</u></p> <p>Bei diesen Patienten wurde das PK-Profil für Eftrenonacog alfa beginnend an Tag 1 erhoben, wobei die folgenden Probenahmezeitpunkte im Protokoll definiert waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eftrenonacog alfa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach der Wash-Out-Phase und vor der ersten Injektion Eftrenonacog alfa; anschließend folgende Zeitpunkte nach Start der Injektion: 10 Minuten (<math>\pm 2</math> Minuten), 3 Stunden (<math>\pm 15</math> Minuten), 24 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 48 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 96 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 168 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 240 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Gruppe 2 – Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</u></p> <p>Bei diesen Patienten wurde das PK-Profil für Eftrenonacog alfa beginnend an Tag 1 erhoben, wobei die folgenden Probenahmezeitpunkte im Protokoll definiert waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eftrenonacog alfa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach der Wash-Out-Phase und vor der ersten Injektion Eftrenonacog alfa; anschließend folgende Zeitpunkte nach Start der Injektion: 10 Minuten (<math>\pm 2</math> Minuten), 3 Stunden (<math>\pm 15</math> Minuten), 24 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 48 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 96 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 168 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 240 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 288 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 336 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Gruppe 3 – Bedarfsbehandlung</u></p> <p>Bei diesen Patienten wurde das PK-Profil für Eftrenonacog alfa analog zu Patienten aus Gruppe 1 (non-sequential PK-Subgruppe) mit den oben genannten Probenahmezeitpunkte bestimmt, wobei der Zeitpunkt nach 240 Stunden nicht mehr erhoben wurde.</p> <p><u>Gruppe 4 – Perioperatives Management</u></p> <p>Bei Patienten, die zur Bewertung der operativen Prophylaxe neu in die Studie aufgenommen wurden, wurde das PK-Profil für Eftrenonacog alfa analog zu Patienten aus Gruppe 1 (non-sequential PK-Subgruppe) mit den oben genannten Probenahmezeitpunkte bestimmt, wobei der Zeitpunkt nach 240 Stunden nicht mehr erhoben wurde.</p>
Kids B-LONG	<p>Im Rahmen der pivotalen Studie Kids B-LONG wurde eine umfangreiche Analyse der PK-Parameter von Eftrenonacog alfa vorgenommen. Dazu wurden folgende Parameter erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximale Aktivität im Plasma</li> <li>• Halbwertszeit (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• Clearance</li> <li>• Verteilungsvolumen im Steady State</li> <li>• Dosis-normierte Fläche unter der Kurve</li> <li>• Mittlere Verweilzeit</li> <li>• Inkrementelle Recovery</li> </ul>



Studie	Operationalisierung
	<p>Vor der ersten Dosis Eftrenonacog alfa wurden die Patienten einer 120-Stunden-Wash-Out-Phase unterzogen, damit keine FIX-Restaktivität vorhanden war. Anschließend wurden Proben zu den folgenden Zeitpunkten genommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eftrenonacog alfa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach der Wash-Out-Phase und vor der ersten Injektion Eftrenonacog alfa; anschließend folgende Zeitpunkte nach Start der Injektion: 30 Minuten (<math>\pm 5</math> Minuten), 3 Stunden (<math>\pm 30</math> Minuten), 10 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 24 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 72 Stunden (<math>\pm 7</math> Stunden), 120 Stunden (<math>\pm 12</math> Stunden), 168 Stunden (<math>\pm 12</math> Stunden)</li> </ul> </li> <li>• vorheriges FIX-Präparat <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach der Wash-Out-Phase und vor der ersten Injektion des Präparats; anschließend folgende Zeitpunkte nach Start der Injektion: 30 Minuten (<math>\pm 5</math> Minuten), 3 Stunden (<math>\pm 30</math> Minuten), 10 Stunden (<math>\pm 2</math> Stunden), 24 Stunden (<math>\pm 3</math> Stunden), 48 Stunden (<math>\pm 4</math> Stunden)</li> </ul> </li> </ul>
B-YOND	Da es sich um eine Extensionsstudie für Patienten aus B-LONG und Kids B-LONG – mit dementsprechend bekanntem PK-Profil – handelte, waren keine weiteren, detaillierten PK-Auswertungen geplant. Im Rahmen der Studie wurde die FIX-Aktivität vor und nach den im Rahmen der Visiten verabreichten Infusionen bestimmt.
PUPs B-LONG	Im Rahmen der Studie PUPs B-LONG wurde bei den regelmäßigen Visiten die inkrementelle Recovery untersucht. Im Rahmen der Studie wurde dazu die FIX-Aktivität vor und nach den im Rahmen der Visiten verabreichten Infusionen bestimmt.
FIX: Gerinnungsfaktor IX; PK: Pharmakokinetik; AUC: Area Under the Curve; $t_{1/2}$ : Halbwertszeit	

*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.*

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG und PUPs B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

Tabelle 4-116: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Übersicht der Werte für Eftrenonacog alfa in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PK-Parameter	12 – 17 Jahre N = 11	$\geq 18$ Jahre N = 109
<b>B-LONG, Pharmacokinetic-Analysis-Set, alle Behandlungsarme der Studie gemeinsam betrachtet</b>		
AUC pro Dosis [I. E.·h/dl per I. E./kg]	29,50 [25,13; 34,63]	32,44 [30,95; 34,00]

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

<b>PK-Parameter</b>	<b>12 – 17 Jahre N = 11</b>	<b>≥ 18 Jahre N = 109</b>
Geometrisches Mittel [95 %-KI]		
$t_{1/2}$ [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	82,22 [72,30; 93,50]	76,36 [73,04; 79,83]
Clearance [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	3,39 [2,89; 3,98]	3,08 [2,94; 3,23]
Mean Residence Time [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	93,46 [81,77; 106,8]	88,30 [84,72; 92,03]
Volumen im Steady State [ml/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	316,8 [267,4; 375,5]	272,2 [258,3; 286,8]
Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	0,847 [0,677; 1,060]	0,964 [0,907; 1,025]
Alle Werte wurden über einen one-stage aPTT Clotting Assay und nicht-kompartimentelle Methoden ermittelt. AUC: Area Under the Curve; I. E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; $t_{1/2}$ : Halbwertszeit		

Tabelle 4-117: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Vergleich mit Nonacog alfa in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>PK-Parameter</b>	<b>Eftrenonacog alfa Baseline</b>	<b>Nonacog alfa</b>	<b>Ratio der Geometrischen Mittel 95 %-KI, p-Wert</b>
<b>B-LONG, Sequential PK Subgroup, N = 22<sup>1</sup></b>			
Maximale Aktivität im Plasma [I. E./dl] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	40,81 [33,60; 49,58]	43,08 [36,69; 50,59]	0,95 [0,81; 1,11] p = 0,491
AUC pro Dosis [I. E. ×h/dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	31,32 [27,88; 35,18]	15,77 [14,02; 17,74]	1,99 [1,82; 2,17] p < 0,001
$t_{1/2}$ alpha [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	5,03 [3,20; 7,89]	2,41 [1,62; 3,59]	2,09 [1,18; 3,68] p = 0,014
$t_{1/2}$ beta [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	82,1 [71,4; 94,5]	17,0 [15,9; 18,3]	4,83 <sup>25</sup>
Clearance [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	3,193 [2,843; 3,587]	6,340 [5,637; 7,131]	0,50 [0,46; 0,55] p < 0,001

<sup>25</sup> Das Ergebnis im Studienbericht beträgt 2,43 [95 %-KI: 1,18; 3,68] mit einem p-Wert < 0,001. Dieses Ergebnis wurde auf Basis einer unkonventionell langen Probenahme für Nonacog alfa über 96 Stunden erhalten. Standardmäßig erfolgt die Probenahme für die Halbwertszeitbestimmung von Nonacog alfa über 48 Stunden. Auf dieser Basis erhält man für Nonacog alfa eine Halbwertszeit von 17 Stunden (statt 33,8 Stunden) und eine Ratio von 4,83.

PK-Parameter	Eftrenonacog alfa Baseline	Nonacog alfa	Ratio der Geometrischen Mittel 95 %-KI, p-Wert
Mean Residence Time [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	98,60 [88,16; 110,29]	41,19 [35,98; 47,15]	2,39 [2,12; 2,71] p < 0,001
Volumen im Steady State [ml/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	314,8 [277,8; 356,8]	261,1 [222,9; 305,9]	1,21 [1,06; 1,38] p = 0,008
Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	0,9211 [0,7710; 1,1004]	0,9451 [0,8149; 1,0961]	0,97 [0,84; 1,12] p = 0,713
Zeit bis zu einem Wert von 1 % über Baseline [Tage]	11,224 [10,200; 12,350]	5,087 [4,579; 5,651]	2,21 [2,04; 2,39] p < 0,001
Zeit bis zu einem Wert von 3 % über Baseline [Tage]	5,767 [5,066; 6,565]	2,832 [2,568; 3,123]	2,04 [1,87; 2,21] p < 0,001
<sup>1</sup> Patienten, für die auswertbare PK-Profile sowohl für Eftrenonacog alfa als auch für Nonacog alfa vorlagen. Alle Werte wurden über einen one-stage aPTT Clotting Assay und nicht-kompartimentelle Methoden ermittelt. Die p-Werte stammen aus einem ANOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung (Eftrenonacog alfa versus Nonacog alfa) und Patient. Ein zweiseitiges $\alpha$ von 5 % wurde als Indikator für statistische Signifikanz festgelegt. AUC: Area Under the Curve; I. E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; t <sub>1/2</sub> : Halbwertszeit			

Tabelle 4-118: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Übersicht der Werte für Eftrenonacog alfa in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PK-Parameter	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 13
<b>Kids B-LONG, Pharmacokinetic-Analysis-Set</b>		
Maximale Aktivität im Plasma [I. E./dl] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	29,78 [26,18; 33,87]	35,84 [30,56; 42,03]
AUC pro Dosis [I. E. ×h/dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	22,71 [20,32; 25,38]	28,53 [24,47; 33,27]
t <sub>1/2</sub> [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	66,49 [55,86; 79,14]	70,34 [60,95; 81,17]
Clearance [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	4,365 [3,901; 4,885]	3,505 [3,006; 4,087]
Mean Residence Time [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	83,65 [71,76; 97,51]	82,46 [72,65; 93,60]
Volumen im Steady State [ml/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	365,1 [316,2; 421,6]	289,0 [236,7; 352,9]
Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg]	0,590 [0,515; 0,675]	0,717 [0,612; 0,841]

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

PK-Parameter	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 13
Geometrisches Mittel [95 %-KI]		
Alle Werte wurden über einen one-stage aPTT Clotting Assay und nicht-kompartimentelle Methoden ermittelt. AUC: Area Under the Curve; I. E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; t <sub>1/2</sub> : Halbwertszeit		

Tabelle 4-119: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Vergleich mit Nonacog alfa in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PK-Parameter	Verhältnis von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa <sup>1</sup>	
	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 9
<b>Kids B-LONG, Pharmacokinetic Analysis Set</b>		
AUC pro Dosis [I. E. ×h/dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	2,455 [2,145; 2,797]	2,824 [2,547; 3,131]
t <sub>1/2</sub> [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	3,661 [3,142; 4,264]	3,705 [3,342; 4,106]
Clearance [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	0,404 [0,350; 0,466]	0,354 [0,319; 0,393]
Mean Residence Time [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	3,298 [2,843; 3,825]	3,201 [3,035; 3,376]
Volumen im Steady State [ml/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	1,332 [1,245; 1,424]	1,133 [1,021; 1,259]
Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	1,124 [0,969; 1,304]	1,286 [1,116; 1,482]
<sup>1</sup> Dargestellt ist der Vergleich zur Therapie mit Nonacog alfa vor Studienbeginn. Patienten wurden nur in die Analyse eingeschlossen, wenn vollständige PK-Profile sowohl für Eftrenonacog alfa als auch für Nonacog alfa vorlagen. Alle Werte wurden über den one-stage aPTT Clotting Assay ermittelt. AUC: Area Under the Curve; I. E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; t <sub>1/2</sub> : Halbwertszeit		

Tabelle 4-120: Pharmakokinetik-Untersuchungen, Inkrementelle Recovery in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg KG] zum Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>PUPs B-LONG, FAS, N = 30</b>				
Baseline	27	0,7 (0,16)		

Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg KG] zum Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
Woche 12	14	0,7	0,7 (0,10)	0,0 (0,12)
Woche 24	15	0,7	0,7 (0,30)	-0,1 (0,30)
Woche 36	18	0,7	0,7 (0,36)	0,0 (0,36)
Woche 48	20	0,7	0,6 (0,25)	-0,1 (0,26)
Woche 60	17	0,7	0,7 (0,20)	-0,1 (0,22)
Woche 72	12	0,7	0,6 (0,19)	-0,1 (0,19)
Woche 84	10	0,7	0,6 (0,19)	-0,2 (0,19)

Für Zeitpunkte nach Woche 84 liegen nur noch Werte von weniger als zehn Patienten vor. Aus diesem Grund wird hier auf die Darstellung verzichtet. Die Werte der inkrementellen Recovery liegen dabei mit Mittelwerten von 0,5 – 0,7 in einem mit den dargestellten Zeitpunkten vergleichbaren Bereich.

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.

Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von PUPs B-LONG werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.

FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wert; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung

Im Rahmen der Studien B-LONG und Kids B-LONG wurden verschiedene Parameter zur Pharmakokinetik (PK) von Eftrenonacog alfa erhoben, um die diese im Rahmen von Phase-III-Studien zu belegen. Zusätzlich wurden bei ausgewählten Patienten in B-LONG vergleichende PK-Profile mit Nonacog alfa, einem SHL-rFIX, erhoben. Für Patienten in der Studie Kids B-LONG, die vor Studienbeginn Nonacog alfa verwendet haben wurde ebenfalls ein PK-Profil zum Vergleich erhoben.

### B-LONG

Eftrenonacog alfa zeigt gegenüber Nonacog alfa eine 4,8-fache Verlängerung der  $t_{1/2\beta}$  (Eliminationshalbwertszeit). Die Zeit bis zum Erreichen eines Wertes von 1 % über dem Baseline-Wert war um den Faktor 2,21 verlängert.

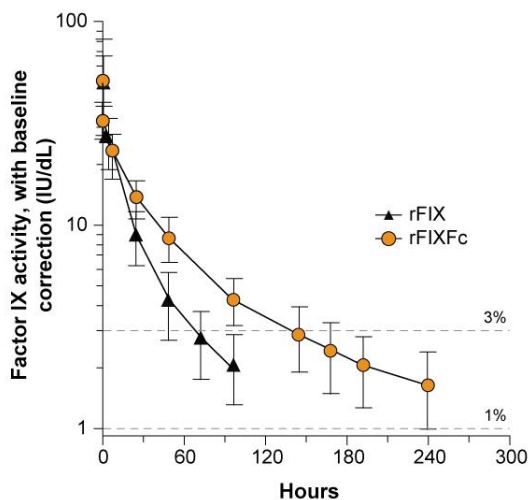
Vergleichende Daten für Eftrenonacog alfa und Nonacog alfa lagen für 22 Patienten vor und wurden mit einem Zwei-Kompartiment-Modell analysiert. Für beide FIX-Präparate wurde die maximale Aktivität im Plasma unmittelbar nach der Injektion (ca. 10 min nach Start der Injektion) erreicht. Das geometrische Mittel der Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) war

82,1 [95 %-KI: 71,39; 94,46] für Eftrenonacog alfa und 17,0 [95 %-KI: 15,9; 18,3] für Nonacog alfa, was einer Verlängerung um den Faktor 4,83<sup>26</sup> entspricht.

In Übereinstimmung mit der Beobachtung zur Halbwertszeit war auch das geometrische Mittel der mittleren Verweildauer (Mean Residence Time) um den Faktor 2,39 verlängert. Dies führt dazu, dass die Zeit, bis der Spiegel einen Wert von 1 % über dem Baseline-Wert erreicht hat, mit 11,22 Tagen im Vergleich zu 5,09 Tagen für Eftrenonacog alfa deutlich um einen Faktor von 2,21 verlängert war. Die Belastbarkeit dieser Aussage muss jedoch dadurch relativiert werden, dass die Empfindlichkeit der FIX-Messung im Bereich so niedriger Spiegel nicht mehr optimal ist. Daher wurde zusätzlich die Zeit bis zum Erreichen von einer Plasmakonzentration von 3 % untersucht. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeitspanne um den Faktor 2,04, womit das Ergebnis für die „Zeit bis zu einem Wert von 1 % über Baseline“ bestätigt wird.

Die Fläche unter der Kurve nach Dosis (AUC nach Dosis) war um den Faktor 1,99 höher als diejenige von Nonacog alfa. Die Clearance von Eftrenonacog alfa war entsprechend ca. 50 % niedriger.

Die Halbwertszeit, die im Rahmen der B-LONG-Studie für Nonacog alfa gemessen wurde, liegt mit einem geometrischen Mittel von 33,8 Stunden (arithmetisches Mittel  $35,7 \pm 13,6$  Stunden) über der in der Fachinformation von Nonacog alfa angegebenen Halbwertszeit von  $22,3 \pm 5,3$  bzw.  $23,8 \pm 6,5$  Stunden [13]. Bei einer ähnlichen inkrementellen Recovery im Vergleich zu Nonacog alfa (Ratio: 0,97 [95 %-KI: 0,84; 1,12]) ist das Verteilungsvolumen im Steady State bei Eftrenonacog alfa erhöht (Ratio: 1,21 [95 %-KI: 1,06; 1,38]). Dies ist vermutlich auf die gute Transportfähigkeit des monomeren Fc-Fusionsproteins zurückzuführen [117].



<sup>26</sup> Das Ergebnis, das im Studienbericht angegeben ist, beträgt 2,43 [1,18; 3,68] mit einem p-Wert < 0,001. Dieses Ergebnis wurde auf Basis einer unkonventionell langen Probenahme für Nonacog alfa über 96 Stunden erhalten. Standardmäßig erfolgt die Probenahme für die Halbwertszeitbestimmung von Nonacog alfa über 48 Stunden. Auf dieser Basis erhält man für Nonacog alfa eine Halbwertszeit von 17 Stunden (statt 33,8 Stunden) und eine Ratio von 4,83.

Abbildung 4-4: Gemessene FIX-Aktivität mit Baseline-Korrektur, Vergleich zwischen Eftrenonacog alfa (rFIXFc) und Nonacog alfa (rFIX)

Quelle: nach [12]

Im Rahmen der Studie B-LONG konnte das vorteilhafte pharmakokinetische Profil von Eftrenonacog alfa belegt werden. Dabei waren keine relevanten Unterschiede in jugendlichen (12 – 17 Jahre) oder erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) Patienten festzustellen.

### **Kids B-LONG**

PK-Daten waren insgesamt für 24 Patienten verfügbar, wobei 11 Patienten  $< 6$  Jahre und 13 Patienten zwischen 6 bis  $< 12$  Jahren alt waren. Das geometrische Mittel für die Halbwertszeit betrug für Patienten  $< 6$  Jahren 66,49 Stunden und in der Altersgruppe zwischen 6 bis  $< 12$  Jahre 70,34 Stunden.

Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen wurden z. B. für die Clearance beobachtet, die bei den Patienten  $< 6$  Jahre im Mittel 4,365 ml/h/kg betrug und bei den Patienten zwischen 6 bis  $< 12$  Jahren 3,505 ml/h/kg. Konsistent mit dieser Beobachtung ist eine im Mittel niedrigere AUC pro Dosis bei den jüngeren Patienten (22,71 I. E.×h/dl per I. E./kg) im Vergleich zu den älteren Patienten (28,53 I. E.×h/dl per I. E./kg).

Ein formaler Vergleich der PK-Parameter von Eftrenonacog alfa und anderen vor Studienbeginn genutzten FIX-Präparaten war für die Studie nicht geplant. Da aber ein wesentlicher Teil der Patienten vorab Nonacog alfa erhalten hatten und auch in der B-LONG-Studie ein Vergleich mit Nonacog alfa durchgeführt worden war, sind diese Daten post hoc ausgewertet worden.

Die Ergebnisse für die Subpopulation der Patienten, die vor der Studie mit Nonacog alfa behandelt worden sind, bestätigen sowohl die vorab beschriebenen Ergebnisse der Kids B-LONG-Studie als auch die Ergebnisse der Studie B-LONG. Die geometrischen Mittel der Intrasubject-Ratio von Eftrenonacog alfa versus Nonacog alfa betrugen für die Halbwertszeit 3,66 und 3,71 in den verschiedenen Altersgruppen, was auf eine ungefähre Verlängerung der Halbwertszeit um den Faktor 3,7 hinweist. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer geringeren Clearance (Ratios von 0,404 und 0,354 in den beiden Alterskohorten).

### **PUPs B-LONG**

Im Rahmen der Studie PUPs B-LONG wurde über die gesamte Studiendauer regelmäßig die inkrementelle Recovery der Patienten für Eftrenonacog alfa ermittelt. Diese lag während des gesamten Studienverlaufs im Mittel um 0,6 – 0,7 I. E./dl per I. E./kg, wobei nur minimale Schwankungen zwischen den Zeitpunkten festgestellt wurden. Die beobachtete inkrementelle Recovery liegt damit in derselben Größenordnung, die auch bei Patienten  $< 12$  Jahren im Rahmen der Studie Kids B-LONG beobachtet wurde.

### Plasmakonzentration von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu weiteren EHL-rFIX

In den dargestellten Studienergebnissen und vorliegender Real-World-Evidenz zeigt sich, dass im Plasma gemessene Talspiegel von EHL-rFIX zwar mit niedrigen ABR korrelieren, die Verteilung des FIX im extravaskulären Raum aber ebenso eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Blutungen spielt [9, 10]. Die EHL-rFIX Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol erreichen auf Grund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften deutlich höhere Spiegel im Plasma, zeigen aber eine geringe extrazelluläre Verteilung. Im Gegensatz dazu verteilt sich Eftrenonacog alfa deutlich stärker im extravaskulären Raum<sup>27</sup> und zeigt dementsprechend niedrigere Plasmaspiegel. Dies liefert einen möglichen Hinweis, warum mit allen EHL-rFIX sehr niedrige Blutungsraten erreicht werden, obwohl sich die FIX-Plasmaspiegel vor der nächsten Injektion (Talspiegel) nach gleicher Dosis deutlich unterscheiden können. So wurden für alle EHL-rFIX vergleichbar niedrige Blutungsraten von im Median 0 – 3 Blutungen im Jahr berichtet, während sich die Talspiegel im Mittel zwischen 1 – 27 % des Normalwertes bewegten [12, 16, 17]. Für EHL-rFIX sollten FIX-Plasmaspiegel daher immer in Verbindung mit den beobachteten Blutungsraten betrachtet werden, da die reine Betrachtung von FIX-Plasmaspiegeln auf Grund des unterschiedlichen Verteilungsvolumens nicht bzw. nur schwer vergleichbar ist. Eftrenonacog alfa zeigt dabei die niedrigsten Plasmaspiegel, da es zu großen Teilen die Blutgefäße verlässt und an Kollagen IV im extravaskulären Raum binden kann [18-22].

#### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

#### 4.3.2.3.3.11 Lebensqualität: CHO-KLAT – 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 4-121: Operationalisierung von „CHO-KLAT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Der CHO-KLAT-Fragebogen ist ein für Hämophilie spezifischer, psychometrischer Patientenfragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern mit Hämophilie in einem Alter zwischen 5 und 18 Jahren. Der Fragebogen ist in zwei sich ergänzende Varianten aufgeteilt, den Child Self-Report Questionnaire, der durch den Patienten (das Kind) selbst ausgefüllt wird, und den Parents / Proxy Questionnaire, der zur Ergänzung von den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt wird. Der CHO-KLAT enthält insgesamt 35 Fragen. Die Aussage dieser wird in einem numerischen

<sup>27</sup> Das Verteilungsvolumen von Eftrenonacog alfa beträgt ca. 303 ml/kg KG, der geschätzte Wert für rFIX liegt bei ca. 225 ml/kg KG [11-13]. Für die beiden anderen EHL-rFIX, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol, werden Verteilungsvolumen von 102 ml/kg KG bzw. 47 ml/kg KG berichtet [14, 15].



Studie	Operationalisierung
	<p>Gesamtwert (Total Score) für die Lebensqualität zusammengefasst. Die Fragen beziehen sich auf die Kategorien: „Behandlung“, „körperliche Gesundheit“, „Familie“, „Zukunft“, „Gefühle“, „Verständnis für die Erkrankung“, „andere Menschen und Freunde“ und „Kontrolle über das eigene Leben“ [65]. Bei der Beantwortung der Fragen konnten jeweils negative bzw. positive Gewichtungen (niemals bis immer) vergeben werden, denen numerische Äquivalente (1 – 5 Punkte) zugeordnet wurden.</p> <p>Insgesamt kann bei Beantwortung aller Fragen ein maximaler Gesamtwert von 175 Punkten erreicht werden, wobei der erreichte Punktwert eines Patienten am Ende auf die Anzahl der beantworteten Fragen und den erreichbaren Maximalwert bezogen und somit auf einen Wert zwischen 0 und 100 % transformiert wird. Ein höherer Wert stellt dabei eine bessere Lebensqualität und positive Veränderungen im Studienverlauf Verbesserungen dar.</p>
Kids B-LONG	Der Fragebogen wurde bei Baseline, Woche 24 und Woche 50 erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.
B-YOND	Der Fragebogen wurde bei Baseline sowie nach 6, 12, 18, 24, 30, 36, und 42 Monaten erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.
CHO-KLAT: Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool	

*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.*

Bei den eingeschlossenen Studien Kids B-LONG und B-YOND handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

Tabelle 4-122: CHO-KLAT in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>Kids B-LONG, Patienten ≥ 5 Jahre, FAS (N = 15), Child Self-Report Questionnaire</b>				
Baseline	15	76,9 (10,56)	-	-
Woche 24	14	78,4	78,9 (6,93)	0,5 (8,10)
Woche 50	12	78,1	79,8 (8,07)	1,7 (8,18)
Studienende	14	77,5	79,9 (7,57)	2,5 (7,77)

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>Kids B-LONG, Patienten <math>\geq</math> 5 Jahre, FAS (N = 15), Parents / Proxy Questionnaire</b>				
Baseline	12	81,2 (9,19)	-	-
Woche 24	11	82,8	77,6 (9,90)	-5,1 (6,47)
Woche 50	11	80,4	79,4 (11,28)	-1,0 (7,26)
Studienende	12	81,2	79,9 (10,91)	-1,3 (6,98)
Das Studienende bezieht sich auf den letzten verfügbaren Wert eines Patienten. Für die Auswertung wurden nur Erhebungen berücksichtigt, in denen mindestens 27 der 35 Fragen (75 %) beantwortet wurden. CHO-KLAT: Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-123: CHO-KLAT in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>B-YOND, Patienten <math>\geq</math> 5 Jahre, FAS (N = 16), Child Self-Report Questionnaire</b>				
Baseline	14	79,7 (7,65)	-	-
Monat 6	11	79,1	86,3 (6,32)	7,2 (6,20)
Monat 12	10	81,6	89,4 (10,83)	7,8 (7,60)
Monat 18	9	80,9	89,1 (10,13)	8,2 (7,46)
Monat 24	6	84,9	92,7 (8,43)	7,8 (4,71)
Monat 30	9	81,2	86,7 (12,26)	5,6 (8,32)
Monat 36	3	80,9	88,5 (7,24)	7,6 (10,37)
Monat 42	2	80,1	87,6 (10,72)	7,5 (3,54)
Studienende	11	81,3	86,3 (8,40)	5,0 (5,41)
<b>B-YOND, Patienten <math>\geq</math> 5 Jahre, FAS (N = 16), Parents / Proxy Questionnaire</b>				
Baseline	15	79,8 (9,97)	-	-
Monat 6	10	77,7	80,5 (8,75)	2,8 (6,26)
Monat 12	8	79,5	78,9 (6,98)	-0,6 (7,88)
Monat 18	7	82,3	84,3 (13,75)	2,0 (6,37)
Monat 24	7	80,7	86,6 (8,35)	5,9 (4,60)
Monat 30	8	82,7	83,4 (12,18)	0,8 (8,06)
Monat 36	4	81,9	87,5 (5,03)	5,7 (3,29)
Monat 42	2	80,2	89,9 (3,91)	9,6 (3,51)

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
Studienende	11	78,5	80,1 (10,91)	1,6 (7,83)
<p>Das Studienende bezieht sich auf den letzten verfügbaren Wert eines Patienten. Für die Auswertung wurden nur Erhebungen berücksichtigt, in denen mindestens 27 der 35 Fragen (75 %) beantwortet wurden.</p> <p>CHO-KLAT: Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung</p>				

### Kids B-LONG

Die Auswertung zur Lebensqualität anhand des CHO-KLAT-Fragebogens zeigt mit durchschnittlich 76,9 Punkten bereits zu Baseline eine hohe Lebensqualität der meisten befragten Patienten. Im Verlauf der Studie berichteten Patienten im Mittel eine leichte Verbesserung des Gesundheitszustandes zu Woche 50 (+1,7 Punkte) bzw. zum Studienende (+2,5 Punkte) im Vergleich zu Baseline. Basierend auf der Einschätzung der Erziehungsberechtigten liegt eine leichte Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach 50 Wochen (-1,0 Punkt) bzw. zum Studienende (-1,3 Punkte) im Vergleich zu Studienbeginn vor. Allerdings weisen all diese Werte hohe Standardabweichungen auf und basieren auf Daten von nur 11 – 14 Patienten, sodass eine auf die generelle Patientenpopulation übertragbare Aussage nicht abgeleitet werden kann. Alles in Allem ist anhand der Veränderung des CHO-KLAT keine wesentliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Studie nachzuweisen, bereits zu Anfang der Studie hatten die Patienten eine hohe Lebensqualität.

### B-YOND

Die Auswertung zur Lebensqualität anhand des CHO-KLAT-Fragebogens zeigt mit durchschnittlich 79,7 Punkten bereits zu Baseline eine hohe Lebensqualität der meisten befragten Patienten. Im Verlauf der Studie berichteten Patienten im Mittel eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zu Monat 30 (+5,6 Punkte) bzw. zum Studienende (+5,0 Punkte) im Vergleich zu Baseline. Basierend auf der Einschätzung der Erziehungsberechtigten liegt kaum eine Veränderung des Gesundheitszustandes zu Monat 30 (+0,8 Punkte) bzw. zum Studienende (+1,6 Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn vor. Allerdings weisen all diese Werte hohe Standardabweichungen auf und basieren auf Daten von nur 8 – 11 Patienten, so dass eine auf eine generelle Patientenpopulation übertragbare Aussage nicht abgeleitet werden kann. Alles in Allem ist anhand der Veränderung des CHO-KLAT keine wesentliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Studie nachzuweisen, aus der Selbsteinschätzung der Patienten könnte jedoch ein positiver Trend hin zu einem noch besseren Gesundheitszustand postuliert werden.

Es bleibt festzuhalten, dass mit Eftrenonacog alfa im Mittel eine hohe Lebensqualität über die gesamte Dauer der Extensionsstudie – für einzelne Patienten demnach über 3,5 Jahre – stabil gehalten werden konnte.

*Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

**4.3.2.3.3.12 Lebensqualität: Haemo-QoL – 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 4-124: Operationalisierung von „Haemo-QoL“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bei jugendlichen Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren mit dem Haemo-QoL Instrument erhoben. Der Fragebogen besteht in Abhängigkeit von den verschiedenen Altersstufen aus 8 – 12 Dimensionen. Die Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden / Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“ und „Behandlung“ wurden in der Altersklasse I mit insgesamt 21 Fragen evaluiert. Bei den Altersklassen II (64 Fragen) und III (77 Fragen) kamen die Dimensionen „Unterstützung“ und „Bewältigung“ hinzu. Zusätzlich wurden in der Klasse III die Dimensionen „Zukunft“ und „Beziehung“ abgefragt.
B-LONG	Der Fragebogen wurde bei Baseline, Woche 26 und Woche 52 erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.
B-YOND	Der Fragebogen wurde bei Baseline sowie nach 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 und 54 Monaten erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.
QoL: Lebensqualität / Quality of Life	

*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.*

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG und B-YOND handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

## B-LONG und B-YOND

Innerhalb der Studie B-LONG haben insgesamt nur vier Jugendliche den Fragebogen zum Baseline-Zeitpunkt ausgefüllt, zum Zeitpunkt Woche 26 liegen Ergebnisse von zwei Patienten und in Woche 52 von drei Patienten vor. Diese Zahlen sind so niedrig, dass eine auf eine generelle Patientenpopulation übertragbare Aussage basierend auf den Ergebnissen nicht abgeleitet werden kann. Selbiges gilt für die Studie B-YOND, bei der zu Baseline auswertbare Fragebögen von nur drei Patienten vorliegen. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Bei Bedarf können alle Ergebnisse in den Studienberichten gefunden werden [97, 112].

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

### 4.3.2.3.13 Lebensqualität: Haem-A-QoL – 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 4-125: Operationalisierung von „Haem-A-QoL“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Haem-A-QoL ist ein validiertes krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie. Dabei deckt der Fragebogen folgende zehn Dimensionen ab: „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden / Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Sport und Freizeit“, „Arbeit und Schule“, „Bewältigung (der Hämophilie)“, „Behandlung“, „Zukunft“, „Familienplanung“ sowie „Partnerschaft und Sexualität“.</p> <p>Die einzelnen Fragen der zehn Domänen werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet, wobei den Antworten verschiedene Punktwerte zugeordnet werden (von „nie“ = 1 Punkt bis „immer“ = 5 Punkte). Je höher der Punktwert, desto schlechter ist die vom Patienten wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität. Am Ende wird der Punktwert der Antworten aller einer Domäne zugehörigen Fragen als transformierter Skalenwert zwischen 0 und 100 % dargestellt, wobei niedrigere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zudem wird aus allen Skalen ein Gesamtwert (Total Score) des Haem-A-QoL errechnet.</p>
B-LONG	<p>Der Fragebogen wurde bei Baseline, Woche 26 und Woche 52 in den Gruppen 1 und 2 mit prophylaktischer Behandlung erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zum Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde. Fragebögen von Patienten ≤ 17 Jahren wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>
B-YOND	<p>Der Fragebogen wurde bei Baseline sowie nach 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 Monaten erhoben und ausgewertet. Zudem liegt eine Analyse zu Studienende vor, wofür der letzte verfügbare Wert des Patienten post-Baseline genutzt wurde.</p> <p>Auf Grund der rein deskriptiven Auswertung und einer niedrigen Antwortrate zu späteren Zeitpunkten werden im vorliegenden Dossier nur die ausgewählten Zeitpunkte Baseline, 24 und 48 Monaten sowie die Auswertung zum letzten Wert des Patienten (Studienende) dargestellt. Vollständige Daten aller Zeitpunkte können bei Bedarf dem Studienbericht von B-YOND [112] entnommen werden</p>
QoL: Lebensqualität / Quality of Life	

*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.*

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG und B-YOND handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

Tabelle 4-126: Haem-A-QoL in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>B-LONG, FAS</b>				
<b>Haem-A-QoL - Total Score</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	46	33,17 (15,72)	-	-
Woche 26	35	32,81	25,40 (15,45)	- 7,41 (8,22)
Woche 52	29	32,11	25,12 (15,04)	-6,99 (9,14)
Studienende	38	32,36	26,98 (15,12)	-5,37 (11,05)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	21	27,10 (14,25)	-	-
Woche 26	18	27,11	21,96 (15,89)	-5,15 (8,10)
Woche 52	15	27,65	23,23 (17,33)	-4,43 (4,97)
Studienende	20	27,18	23,20 (16,05)	-3,97 (6,40)
<b>Haem-A-QoL - Subscore körperliche Gesundheit</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	49	43,78 (22,52)	-	-
Woche 26	39	45,38	31,67 (25,37)	-13,72 (17,32)
Woche 52	32	43,52	26,88 (21,88)	-16,64 (16,92)
Studienende	42	44,23	31,55 (25,15)	-12,68 (19,68)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				

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

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
Baseline	23	40,65 (25,91)		
Woche 26	19	39,47	24,61 (23,28)	-14,87 (16,43)
Woche 52	17	41,76	32,28 (27,23)	-9,49 (16,70)
Studienende	22	42,27	34,72 (27,72)	-7,56 (20,83)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Wohlbefinden / Gefühle</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	49	23,47 (20,35)	-	-
Woche 26	39	23,88	20,19 (22,23)	-3,69 (20,81)
Woche 52	32	21,88	19,34 (20,84)	-2,54 (21,64)
Studienende	42	21,73	18,75 (19,23)	-2,98 (20,39)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	23	19,57 (19,43)	-	-
Woche 26	19	19,08	15,46 (21,18)	-3,62 (14,02)
Woche 52	17	22,43	19,49 (19,50)	-2,94 (10,62)
Studienende	22	19,32	17,90 (18,43)	-1,42 (11,07)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Selbsteinschätzung</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	50	40,80 (22,30)	-	-
Woche 26	38	41,97	35,00 (23,99)	-6,79 (14,59)
Woche 52	33	42,42	32,58 (20,85)	-9,85 (16,08)
Studienende	43	40,70	33,26 (19,76)	-7,44 (16,88)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	23	34,13 (21,67)	-	-
Woche 26	19	34,21	26,05 (19,97)	-8,16 (9,46)
Woche 52	17	36,76	30,59 (22,00)	-6,18 (10,68)
Studienende	22	34,09	28,41 (20,20)	-5,68 (9,80)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Sport und Freizeit</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	42	57,05 (25,93)	-	-
Woche 26	31	60,12	46,13 (27,65)	-13,99 (21,47)
Woche 52	24	55,68	41,82 (26,14)	-13,85 (22,23)
Studienende	33	57,84	46,14 (28,47)	-11,70 (25,85)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	17	54,12 (20,61)	-	-

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

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
Woche 26	12	50,83	42,29 (29,42)	-8,54 (27,75)
Woche 52	12	51,88	45,52 (26,88)	-6,35 (21,58)
Studienende	16	56,25	47,27 (25,78)	-8,98 (21,83)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Arbeit und Schule</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	43	25,29 (23,50)	-	-
Woche 26	30	23,13	20,21 (24,00)	-2,92 (17,36)
Woche 52	27	25,23	21,76 (22,96)	-3,47 (15,73)
Studienende	35	24,82	25,00 (24,30)	0,18 (20,25)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	20	13,96 (14,95)	-	-
Woche 26	17	14,58	8,46 (11,89)	-6,13 (12,25)
Woche 52	15	14,86	7,08 (11,05)	-7,78 (16,30)
Studienende	19	14,04	8,55 (15,34)	-5,48 (18,86)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Bewältigung Hämophilie</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	50	26,17 (21,03)	-	-
Woche 26	39	23,93	17,52 (22,69)	-6,41 (24,59)
Woche 52	34	26,72	22,06 (20,19)	-4,66 (26,29)
Studienende	44	25,95	23,11 (20,48)	-2,84 (25,09)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	23	20,29 (23,41)	-	-
Woche 26	19	21,05	18,86 (30,15)	-2,19 (33,20)
Woche 52	17	22,06	27,45 (28,83)	5,39 (29,60)
Studienende	22	20,45	21,97 (27,28)	1,52 (27,53)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Behandlung</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	50	31,69 (16,03)	-	-
Woche 26	39	31,17	25,66 (16,03)	-5,51 (17,74)
Woche 52	34	32,72	27,61 (15,31)	-5,11 (13,73)
Studienende	44	31,11	27,52 (14,46)	-3,59 (14,54)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	23	25,54 (12,31)	-	-
Woche 26	19	25,49	24,51 (13,55)	-0,99 (10,47)



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

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
Woche 52	17	24,82	22,43 (13,94)	-2,39 (11,46)
Studienende	22	25,14	24,15 (14,60)	-0,99 (12,81)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Zukunft</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	49	38,88 (20,47)	-	-
Woche 26	38	38,82	36,05 (23,37)	-2,76 (12,29)
Woche 52	33	39,85	33,33 (21,64)	-6,52 (16,65)
Studienende	43	39,42	33,84 (20,17)	-5,58 (16,26)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	22	36,82 (23,12)	-	-
Woche 26	18	34,44	33,89 (26,77)	-0,56 (11,99)
Woche 52	16	38,13	35,94 (26,72)	-2,19 (11,54)
Studienende	21	36,19	34,58 (25,09)	-1,61 (12,94)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Familienplanung</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	34	17,22 (24,23)	-	-
Woche 26	17	15,81	14,46 (21,92)	-1,35 (14,15)
Woche 52	19	17,32	16,56 (21,52)	-0,77 (12,96)
Studienende	25	16,67	17,58 (21,69)	0,92 (12,96)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	16	18,62 (26,39)	-	-
Woche 26	11	21,02	10,23 (20,97)	-10,80 (17,70)
Woche 52	6	19,79	23,26 (33,81)	3,47 (15,96)
Studienende	10	15,63	13,96 (27,92)	-1,67 (17,40)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Partnerschaft und Sexualität</b>				
<b>Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe, N = 63</b>				
Baseline	49	15,65 (27,72)	-	-
Woche 26	38	12,50	12,06 (23,86)	-0,44 (12,55)
Woche 52	33	13,13	12,63 (22,55)	-0,51 (13,65)
Studienende	43	15,50	13,76 (22,99)	-1,74 (14,72)
<b>Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall), N = 29</b>				
Baseline	21	11,11 (19,60)	-	-
Woche 26	18	11,57	12,50 (21,82)	0,93 (18,94)
Woche 52	15	12,22	10,00 (18,69)	-2,22 (22,15)

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

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
Studienende	20	10,42	7,50 (16,65)	-2,92 (19,73)

Das Studienende bezieht sich auf den letzten verfügbaren Wert eines Patienten. Eine negative Veränderung stellt eine Verbesserung des jeweiligen Wertes dar.  
 FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; N: Gruppengröße; QoL: Lebensqualität / Quality of Life; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-127: Veränderung des Haem-A-QoL nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline in Studie B-LONG unter Berücksichtigung des Therapieregimes vor Studienbeginn – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gruppe 1 + 2 aus Studie B-LONG Prophylaxe (gepoolte Analyse) Veränderung nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline			
	Therapieregime vor Studienbeginn: Prophylaxe		Therapieregime vor Studienbeginn: Bedarfsbehandlung	
	n	Median (Min; Max)	n	Median (Min; Max)
Total Score	25	-4,35 (-24,4; 9,6)	19	-6,06 (-31,0; 1,0)
Körperliche Gesundheit	26	-10,00 (-45,0; 20,0)	23	-15,00 (-60,0; 0,0)
Wohlbefinden/Gefühle	26	0,00 (-37,5; 75,0)	23	0,00 (-50,0; 18,8)
Selbsteinschätzung	26	-7,50 (-45,0; 20,0)	24	-5,00 (-35,0; 15,0)
Sport und Freizeit	20	-0,62 (-55,0; 27,5)	16	-17,50 (-55,0; 17,5)
Arbeit und Schule	22	0,00 (-31,3; 25,0)	20	-3,13 (-41,7; 25,0)
Bewältigung (Hämophilie)	27	0,00 (-66,7; 33,3)	24	4,17 (-66,7; 66,7)
Behandlung	27	-6,25 (-30,8; 15,6)	24	-4,69 (-34,4; 34,4)
Zukunft	26	-5,00 (-40,0; 20,0)	23	-5,00 (-40,0; 15,0)
Familienplanung	14	0,00 (-25,0; 33,3)	11	0,00 (-12,5; 12,5)
Partnerschaft und Sexualität	25	0,00 (-50,0; 50,0)	23	0,00 (-41,7; 25,0)

n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; N: Gruppengröße

Tabelle 4-128: Haem-A-QoL in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>Studie B-YOND, Patienten <math>\geq</math> 17 Jahre aus B-LONG (N = 87)</b>				

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

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
<b>Haem-A-QoL - Total Score</b>				
Baseline	53	25,4 (16,23)	-	-
Monat 24	39	24,4	23,4 (15,50)	-1,0 (7,67)
Monat 48	21	24,5	24,6 (15,79)	0,1 (9,23)
Studienende	46	24,2	24,6 (16,90)	0,4 (7,69)
<b>Haem-A-QoL - Subscore körperliche Gesundheit</b>				
Baseline	55	32,2 (26,53)	-	-
Monat 24	47	32,0	35,3 (24,99)	3,3 (15,77)
Monat 48	22	29,5	28,4 (25,09)	-1,1 (20,93)
Studienende	52	32,3	32,4 (24,74)	0,1 (22,17)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Wohlbefinden / Gefühle</b>				
Baseline	56	18,5 (21,22)	-	-
Monat 24	49	19,0	17,2 (21,52)	-1,8 (15,78)
Monat 48	23	19,8	17,7 (24,98)	-2,2 (20,70)
Studienende	52	18,3	18,1 (21,94)	-0,1 (16,67)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Selbsteinschätzung</b>				
Baseline	56	30,9 (20,16)	-	-
Monat 24	48	32,1	30,1 (23,50)	-2,0 (16,07)
Monat 48	23	31,7	28,0 (21,74)	-3,8 (16,14)
Studienende	53	29,4	30,7 (21,82)	1,2 (14,57)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Sport und Freizeit</b>				
Baseline	46	43,9 (28,01)	-	-
Monat 24	35	46,1	43,4 (23,82)	-2,8 (22,20)
Monat 48	18	41,4	43,2 (25,86)	1,8 (25,70)
Studienende	38	41,5	39,4 (26,21)	-2,0 (21,70)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Arbeit und Schule</b>				
Baseline	47	16,5 (20,5)	-	-
Monat 24	38	15,6	13,5 (19,34)	-2,1 (13,56)
Monat 48	20	18,1	15,9 (27,24)	-2,2 (27,68)
Studienende	41	15,1	14,9 (20,20)	-0,2 (16,80)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Bewältigung</b>				
Baseline	56	22,5 (23,24)	-	-
Monat 24	48	22,4	20,0 (22,92)	-2,4 (26,52)
Monat 48	23	16,7	13,4 (14,81)	-3,3 (21,58)

Zeitpunkt	n	MW (SD)		
		Baseline	Wert zum analysierten Zeitpunkt	Veränderung im Vergleich zu Baseline
Studienende	52	23,1	17,9 (18,40)	-5,1 (25,25)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Behandlung</b>				
Baseline	56	25,1 (16,78)	-	-
Monat 24	48	25,6	26,2 (16,65)	0,6 (12,04)
Monat 48	23	27,8	30,3 (18,23)	2,5 (14,37)
Studienende	53	25,2	26,1 (15,09)	1,0 (11,92)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Zukunft</b>				
Baseline	56	32,2	-	-
Monat 24	48	31,5	32,7 (22,83)	1,3 (13,07)
Monat 48	23	29,8	29,6 (21,79)	-0,2 (14,26)
Studienende	52	31,9	33,1 (27,44)	1,2 (16,26)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Familienplanung</b>				
Baseline	38	12,1 (22,33)	-	-
Monat 24	25	14,2	8,2 (14,79)	-6,0 (23,33)
Monat 48	15	17,1	9,9 (16,93)	-7,2 (14,08)
Studienende	28	14,1	12,1 (19,95)	-2,1 (15,34)
<b>Haem-A-QoL - Subscore Partnerschaft und Sexualität</b>				
Baseline	56	12,1 (22,24)	-	-
Monat 24	49	13,1	16,8 (25,37)	3,7 (20,84)
Monat 48	23	10,5	9,4 (18,34)	-1,1 (22,23)
Studienende	52	11,5	12,2 (24,17)	0,6 (20,47)
Das Studienende bezieht sich auf den letzten verfügbaren Wert eines Patienten. Eine negative Veränderung stellt eine Verbesserung des jeweiligen Wertes dar. FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; N: Gruppengröße; QoL: Lebensqualität / Quality of Life; SD: Standardabweichung				

## B-LONG

Insgesamt ist bereits anhand der regelhaft im unteren Drittel der Skalen liegenden Mittelwerte zu Baseline festzustellen, dass bei vielen Patienten eine hohe Lebensqualität gegeben ist. Andererseits zeigen große Standardabweichungen starke Unterschiede zwischen Patienten, die jedoch im Rahmen einer so individuell ausgeprägten und patientenindividuell unterschiedlich gut kontrollierten Erkrankung wie Hämophilie B zu erwarten sind. Für die Analyse des Haem-A-QoL lagen post-Baseline-Werte von 58 Patienten (38 aus Gruppe 1 und 20 aus Gruppe 2) vor. Daher zeigt die beobachtete Veränderung sowohl des Total Score als auch über die unterschiedlichen Domänen hinweg insgesamt eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten in der Studie.

Insbesondere für den Gesamtscore und für die Subscores „körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ sind deutliche Verbesserungen im Studienverlauf sichtbar. Daher wurde untersucht, welche Veränderung über die Zeit für die Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt [6]. Für die Festlegung dieser minimalen klinisch relevanten Differenz wurden sowohl verteilungsbasierte als auch ankerbasierte Methoden angewendet.

***Der Subscore „körperliche Gesundheit“ zeigt eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität***

Im Rahmen eines ankerbasierten Ansatzes wurde für den Subscore „körperliche Gesundheit“ eine Veränderung über 10 bis 25 Punkte als klinisch relevantes Ansprechen gewertet [6]. In B-LONG hat sich im Laufe von 52 Wochen der Punktwert bei den Patienten in Gruppe 1 im Mittel um 16,64 Punkte, bei den Patienten in Gruppe 2 im Mittel um 9,49 Punkte verringert. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine klinisch relevante Verbesserung. Diese Verbesserung ist bei den Patienten, die vor der Studie bereits eine Prophylaxe erhielten (mediane Änderung: -10 Punkte), nicht so stark ausgeprägt wie bei den Patienten, die vor der Studie lediglich eine Bedarfsbehandlung erhielten (mediane Änderung: -15 Punkte). Bei letzterer Patientengruppe war die Änderung deutlich klinisch relevant.

***Der Subscore „Sport und Freizeit“ zeigt eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität***

Für den Subscore „Sport und Freizeit“ wurde mittels eines ankerbasierten Ansatzes eine Verminderung von 10 bis 15 Punkten als klinisch relevante Veränderung und damit geeignete „Responder“-Definition ermittelt [6]. In B-LONG hat sich im Laufe von 52 Wochen der Punktwert bei den Patienten in Gruppe 1 im Mittel um 13,85 Punkte, bei den Patienten in Gruppe 2 im Mittel um 6,35 Punkte verringert. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine klinisch relevante Verbesserung. Diese Verbesserung ist bei den Patienten, die vor der Studie bereits eine Prophylaxe erhielten (mediane Änderung: -0,62 Punkte), nicht klinisch relevant. Patienten, die vor der Studie lediglich eine Bedarfsbehandlung erhielten (mediane Änderung: -17,5 Punkte), zeigten jedoch deutlich eine klinisch relevante Verbesserung.

***Der Gesamtwert („Total Score“) zeigt eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität***

Für den Gesamtwert wurde mittels eines ankerbasierten Ansatzes eine Veränderung um 5 bis 8,4 Punkte als klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung ermittelt [6]. In B-LONG hat sich im Laufe von 52 Wochen der Punktwert bei den Patienten in Gruppe 1 im Mittel um 6,99 Punkte, bei den Patienten in Gruppe 2 im Mittel um 4,43 Punkte verringert. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine klinisch relevante Verbesserung. Diese Verbesserung ist bei den Patienten, die vor der Studie bereits eine Prophylaxe erhielten (mediane Änderung: -4,35 Punkte), nicht klinisch relevant. Bei Patienten, die vor der Studie lediglich eine Bedarfsbehandlung erhielten (mediane Änderung: -6,06 Punkte), war eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten.

### ***Analyse der weiteren Subscores***

Auch in den übrigen Subscores des Haem-A-QoL ist in der Regel eine Verbesserung im Studienverlauf festzustellen. Diese beläuft sich jedoch meist nur auf wenige Punkte auf der Skala. Auf Grund des allgemeinen Verzerrungspotenzials und der hohen beobachteten Standardabweichungen ist hier eine valide Analyse nicht möglich. Auch liegen bereits die Werte dieser Skalen bei Baseline regelhaft in einem Bereich bei dem von einer guten / hohen Lebensqualität gesprochen werden kann – diese wird bei Behandlung mit Eftrenonacog alfa über einen langen Behandlungszeitraum erhalten.

### ***Diskussion / Fazit***

Gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte für eine valide Aussage über einen möglichst langen Zeitraum beobachtet werden. Nach Auffassung des G-BA sollten die Rücklaufquoten nach Möglichkeit mindestens 70 % bezogen auf die ITT-Population betragen [118]. Im konkreten Fall können für die gesamte ITT-Population jedoch keine Daten vorliegen, da der Haem-A-QoL nur für Erwachsene validiert ist und dementsprechend ausschließlich bei Patienten mit einem Mindestalter von 17 Jahren erhoben wurde. Der Anteil der Patienten, bei denen für Woche 52 Werte vorlagen, im Verhältnis zu der Anzahl an Patienten, für die ein Baseline-Wert erhoben wurde, liegt für die einzelnen Subscores in der Mehrzahl zwischen 60 und 70 %.

Patienten, die in der Studie B-LONG eine Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa erhalten haben, zeigten im Verlauf über 52 Wochen eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserung war bei Patienten, die vor der Studie nur bei Bedarf behandelt wurden, deutlich stärker ausgeprägt als bei Patienten, die auch vor der Studie bereits unter einem Prophylaxe-Therapieregime standen. Besonders deutlich ist die Verbesserung bei ersteren Patienten im Bereich „Sport und Freizeit“ sowie „körperliche Gesundheit“. Es ist anzunehmen, dass dies mit der Häufigkeit der Blutungsepisoden korreliert ist. Eine akute Blutungsepisode schränkt das Sport- und Freizeitverhalten der Patienten stark ein. Patienten der Gruppen 1 und 2, die vor der Studie bei Bedarf behandelt wurden, erlitten in den zwölf Monaten vor Studieneintritt im Median 23 bzw. 25 Blutungsepisoden, also im Median gut zwei Blutungsepisoden pro Monat. In der Studie betrug die mediane ABR dieser Patienten 2,50 bzw. 1,93 und somit weniger als eine Episode pro Monat (ca. 0,2 pro Monat). Es ist nicht überraschend, dass sich diese deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlägt.

Im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Publikation wurden die vorliegenden Daten zusätzlich im Rahmen einer post hoc-Analyse untersucht und die einzelnen Items der Domänen „Körperliche Gesundheit“ sowie „Sport und Freizeit“ evaluiert [7]. Im Ergebnis zeigen sich Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende von B-LONG, da signifikant weniger Patienten unter schmerzenden Gelenkschwellungen (64 % vs. 44 %,  $p = 0,004$ ) bzw. schmerzenden Gelenken (44 % vs. 28 %,  $p = 0,003$ ) leiden oder Schmerz bei Bewegungen verspüren (54 % vs. 41 %,  $p = 0,026$ ). Zudem vermieden weniger Patienten zu Studienende im Vergleich zu Studienbeginn die Teilnahme an Sportarten, wie Fußball (30 % vs. 8 %,  $p = 0,002$ ), die Teilnahme an Sport auf Grund der Hämophilie (47 % vs. 27 %,  $p = 0,007$ ).

Weiterhin hatten weniger Patienten Schwierigkeiten, längere Strecken zu gehen (63 % vs. 43 %,  $p = 0,001$ ). Eftrenonacog alfa kann demnach einen wichtigen Beitrag leisten die Erkrankung zu kontrollieren und Patienten so einen normalen Alltag zu ermöglichen.

## B-YOND

Im Verlauf der Studie B-YOND zeigen sich nur geringe Veränderungen der Werte des Haem-A-QoL zwischen Baseline und den späteren Auswertungszeitpunkten. Zudem liegen regelhaft große Standardabweichungen vor, womit generalisierte Aussagen nur begrenzt valide erscheinen. Bei der Studie B-YOND handelt es sich um eine Extensionsstudie, für die meisten der Patienten konnte also, wie in den vorherigen Absätzen dargelegt, bereits eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf der Studie B-LONG erreicht werden. Dies wird auch daran deutlich, dass innerhalb der Studie B-YOND bereits die Werte der Skalen bei Baseline in Bereichen liegen, bei denen von einer guten / hohen Lebensqualität gesprochen werden kann. Insgesamt ist daher hinsichtlich des Haem-A-QoL festzuhalten, dass die in B-LONG erreichte Verbesserung der Lebensqualität im Mittel über die Dauer der Extensionsstudie – für einzelne Patienten demnach bis zu fünf Jahre – stabil gehalten werden konnte.

### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

### 4.3.2.3.3.14 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-129: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B-LONG	Das Erfassen von unerwünschten Ereignissen (UE) im Rahmen klinischer Studien stellt einen integralen Bestandteil der Bewertung eines Arzneimittels dar.
Kids B-LONG	Im Rahmen der vier vorliegenden Studien wurden alle UE ab der ersten Gabe von Eftrenonacog alfa (bzw. Nonacog alfa im Rahmen der PK-Analyse innerhalb von B-LONG) bis zur Follow-up-Visite am Studienende unabhängig von Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation im elektronischen Prüfbogen erfasst. In den Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND wurden UE mit Hilfe der Terminologie MedDRA-Version 15.0 kodiert. In der Studie PUPs B-LONG wurde MedDRA-Version 20.1 verwendet.
B-YOND	UE waren definiert als sämtliche unerwünschte medizinische Auffälligkeiten, die nach Gabe einer Behandlung im Rahmen der Studie auftraten. Dies umfasste sämtliche unerwünschte und nachteilige Anzeichen, wie z. B. auffällige Laborparameter, Symptome oder auftretende Krankheiten – unabhängig eines kausalen Zusammenhangs zur Studienmedikation.
PUPs B-LONG	Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren UE definiert, die <ul style="list-style-type: none"> <li>zum Tod geführt haben,</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach der Einschätzung des Prüfarztes den Patienten in unmittelbare Todesgefahr gebracht haben (ein lebensbedrohliches Ereignis); diese Klassifizierung beinhaltet nicht Ereignisse, die, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären, möglicherweise zum Tod geführt hätten,</li> <li>• zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes geführt haben,</li> <li>• eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatten oder</li> <li>• zu einem Gendefekt oder Geburtsfehler geführt haben.</li> </ul> <p>Als UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) waren im Rahmen der Studien die Entwicklung von Inhibitoren gegen FIX, allergische Reaktionen mit einem Schweregrad <math>\geq 2</math> nach WHO-Klassifikation<sup>1</sup> [119] sowie thrombotische Events definiert. Zudem wurden im Rahmen der Analyse Daten der UE zu Blutungen, Infektionen und möglicher Transmissionen durch die Studienmedikation, leber- und nierenspezifische UE sowie Überdosierungen genauer betrachtet.</p> <p>Blutungsereignisse wurden nicht als UE gewertet, mit Blutungen assoziierte Ereignisse, wie z. B. Knochenbrüche, wurden jedoch erfasst. Schwerwiegende Blutungsereignisse, die die Definition eines SUE erfüllten, wurden als solches berichtet.</p> <p>Die Erhebung von UE erfolgte über den gesamten Studienzeitraum im Rahmen der regelmäßigen Visiten bzw. telefonischen Kontaktaufnahmen.</p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</li> <li>• Entwicklung von Inhibitoren</li> <li>• Gesamtrate der UE, SUE und Studienabbruch auf Grund von UE</li> <li>• Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschte Ereignisse, die von mindestens 10 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden</li> </ul> </li> <li>• Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die von mindestens 5 % der Patienten ODER mindestens 10 Patienten UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden</li> </ul> </li> <li>• Studienabbruch auf Grund von UE nach SOC und PT</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse<sup>2</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allergische Reaktionen mit Schweregrad <math>\geq 2</math> nach Definition laut WHO [119]</li> <li>○ Thrombotische Ereignisse</li> <li>○ Schwerwiegende Blutungsereignisse</li> <li>○ Transmission von Infektionserregern</li> <li>○ Überdosis</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle Auswertungen basieren auf dem SAS der jeweiligen Studie, wobei bei den Auswertungen zur Entwicklung von Inhibitoren in einigen Auswertungen zusätzlich nur Patienten mit einer Mindestzahl an Expositionstagen dargestellt sind.</p>
	<p><sup>1</sup> Definiert als Bronchospasmus ohne (Schweregrad 2) bzw. mit parenteraler Therapie (Schweregrad 3) oder Anaphylaxie (Schweregrad 4)-</p> <p><sup>2</sup> Zwischen den vier dargestellten Studien bestehen leichte Unterschiede, welche UE als AESI definiert und demzufolge analysiert wurden. Die Darstellung im Dossier folgt den Auswertungen und Definitionen der jeweiligen Studienberichte. Inhibitoren werden im Rahmen einer separaten Auswertung und nicht als AESI dargestellt.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest; FIX: Gerinnungsfaktor IX; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK: Pharmakokinetik; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>



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

Bei den eingeschlossenen Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG handelt es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien. Daher liegt für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial in allen Endpunkten vor.

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

#### 4.3.2.3.3.14.1 Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Im Rahmen der vier dargestellten Studien sind keine Todesfälle aufgetreten.

#### 4.3.2.3.3.14.2 Entwicklung von Inhibitoren

Tabelle 4-130: Entwicklung von Inhibitoren in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 27</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27</b>	<b>Gruppe 4 Peri- operatives Management N = 4</b>	<b>Gesamt N = 121</b>
<b>B-LONG, SAS</b>					
<b>Alle behandelten Patienten</b>					
Patienten mit einem Test auf Inhibitoren, n	63	27	27	4	121
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0,00 [0,00; 5,96]	0,00 [0,00; 12,77]	0,00 [0,00; 12,77]	0,00 [0,00; 60,24]	0,00 [0,00; 3,00]
<b>Patienten mit ≥ 50 Expositionstagen</b>					
Patienten mit einem Test auf Inhibitoren, n	52	2	0	1	55
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0,00 [0,00; 6,85]	0,00 [0,00; 84,19]	0	0,00 [0,00; 97,50]	0,00 [0,00; 6,49]
Patienten aus Gruppe 4, die außerhalb der Operationsphase einem anderen Studienarm zugeteilt waren, sind in diesem dargestellt. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; SAS: Safety-Analysis-Set					

Tabelle 4-131: Entwicklung von Inhibitoren in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Altersgruppe &lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>Altersgruppe 6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, SAS</b>			
<b>Alle behandelten Patienten</b>			
Patienten mit einem Test auf Inhibitoren, n	15	15	30
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0,00 [0,00; 21,80]	0,00 [0,00; 21,80]	0,00 [0,00; 11,57]
<b>Patienten mit ≥ 50 Expositionstagen</b>			
Patienten mit einem Test auf Inhibitoren, n	10	13	23
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0,00 [0,00; 30,85]	0,00 [0,00; 23,16]	0,00 [0,00; 14,25]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; SAS: Safety-Analysis-Set			

Tabelle 4-132: Entwicklung von Inhibitoren in Studie Kids B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Patienten aus Kids B-LONG N = 27</b>	<b>Patienten aus B-LONG N = 93</b>	<b>Gesamt N = 120</b>
<b>B-YOND, SAS</b>			
Patienten mit einem Test auf Inhibitoren, n	26	93	119
Patienten mit Inhibitoren, n	0	0	0
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; SAS: Safety-Analysis-Set			

Tabelle 4-133: Entwicklung von Inhibitoren in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Inhibitor mit hohem Titer</b>	<b>Inhibitor mit niedrigem Titer</b>	<b>Gesamt</b>
<b>PUPs B-LONG, SAS</b>			
<b>Alle behandelten Patienten</b>			
Patienten mit Inhibitor oder Inhibitor-Test, n	33	33	33
Patienten mit Inhibitor, n	0	1	1
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0	3,03 [0,08; 15,76]	3,03 [0,08; 15,76]
<b>Patienten mit ≥ 10 Expositionstagen</b>			
Patienten mit Inhibitor oder Inhibitor-Test, n	28	28	28
Patienten mit Inhibitor, n	0	1	1
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0	3,57 [0,09; 18,35]	3,57 [0,09; 18,35]
<b>Patienten mit ≥ 20 Expositionstagen</b>			
Patienten mit Inhibitor oder Inhibitor-Test, n	27	27	27
Patienten mit Inhibitor, n	0	1	1
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0	3,70 [0,09; 18,97]	3,70 [0,09; 18,97]
<b>Patienten mit ≥ 50 Expositionstagen</b>			
Patienten mit Inhibitor oder Inhibitor-Test, n	22	22	22
Patienten mit Inhibitor, n	0	1	1
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0	4,55 [0,12; 22,84]	4,55 [0,12; 22,84]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; SAS: Safety-Analysis-Set			

**B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND**

Im Rahmen der dargestellten Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND wurde keine Entwicklung von Inhibitoren bei mit Eftrenonacog alfa behandelten Patienten beobachtet.

**PUPs B-LONG**

In der Studie mit bisher unbehandelten Patienten, PUPs B-LONG, wurde bei einem Patienten ein Inhibitor mit niedrigem Titer festgestellt, der zum Zeitpunkt der 11ten Exposition mit Eftrenonacog alfa gemessen wurde [114]. Bei diesem Patienten trat zudem nach der 10ten Exposition eine allergische Reaktion auf. Der Patient hat die Studie im Anschluss an diese beiden UE abgebrochen, so dass keine weiteren Analysen und Auswertungen vorliegen. Insgesamt ergibt sich für die Studie PUPs B-LONG daher eine Inzidenzrate von 3,03 % [95 %-KI: 0,08 – 15,76] für die Entwicklung von Inhibitoren.

Wie in Modul 3A bereits ausführlich beschrieben, ist die Bildung von Inhibitoren gegen zugeführte Gerinnungsfaktoren eine schwerwiegende klinische Komplikation, die vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie B betrifft [8]. Inhibitoren sorgen dafür, dass der substituierte Gerinnungsfaktor ganz oder teilweise unwirksam wird. Die Entwicklung von Inhibitoren ist heutzutage eine der schwerwiegendsten Komplikationen bei der Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten [44, 120]. Das Auftreten von Inhibitoren bei nur einem Patienten im Rahmen des vorliegenden, umfangreichen Studienprogramms zeigt die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa.

**4.3.2.3.3.14.3 Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE**

Tabelle 4-134: Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63</b>	<b>Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29</b>	<b>Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27</b>	<b>Gruppe 4 Peri- operatives Management N = 4</b>	<b>Gesamt N = 123</b>
<b>B-LONG, SAS</b>					
Patienten mit mind. einem UE n (%)	45 (71,4)	23 (79,3)	20 (74,1)	10 (83,3)	94 (76,4)
Patienten mit mind. einem SUE n (%)	5 (7,9)	4 (13,8)	4 (14,8)	3 (25,0)	16 (13,0)
Studienabbruch auf Grund von UE n (%)	1 (1,6)	0	1 (3,7)	0	2 (1,6)
Nicht separat dargestellt sind zwei Patienten (8,7 % von N = 23) mit mindestens einem UE unter Behandlung mit Nonacog alfa während der PK-Analyse. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-135: Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Altersgruppe &lt; 6 Jahre N = 15</b>	<b>Altersgruppe 6 bis &lt; 12 Jahre N = 15</b>	<b>Gesamt N = 30</b>
<b>Kids B-LONG, SAS</b>			
Patienten mit mind. einem UE n (%)	12 (80,0)	14 (93,3)	26 (86,7)
Patienten mit mind. einem SUE n (%)	3 (20,0)	1 (6,7)	4 (13,3)
Studienabbruch auf Grund von UE n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-136: Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Patienten aus Kids B-LONG</b> N = 27	<b>Patienten aus B-LONG</b> N = 93	<b>Gesamt</b> N = 120
<b>B-YOND, SAS</b>			
Patienten mit mind. einem UE n (%)	26 (96,3)	84 (90,3)	110 (91,7)
Patienten mit mind. einem SUE n (%)	5 (18,5)	31 (33,3)	36 (30,0)
Studienabbruch auf Grund von UE n (%)	0	1 (1,1)	1 (0,8)
UE während Operationen bzw. der Rehabilitation sind nicht in die Analyse eingeflossen. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-137: Gesamtraten von UE, SUE sowie Studienabbrüche auf Grund von UE in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Bedarfsbehandlung</b> N = 22	<b>Prophylaxe</b> N = 28	<b>ITI</b> N = 0
<b>PUPs B-LONG, SAS</b>			
Patienten mit mind. einem UE n (%)	14 (63,6)	27 (96,4)	-
Patienten mit mind. einem SUE n (%)	9 (40,9)	14 (50,0)	-
Studienabbruch auf Grund von UE n (%)	0	1 (3,6)	-
ITI: Immun-Toleranz-Induktion; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis			

## B-LONG

In der Studie B-LONG wurden insgesamt 5.127 Expositionstagen Eftrenonacog alfa und 119,56 Patientenjahre beobachtet. Von den 123 untersuchten Patienten berichteten dabei 94 (76,4 %) UE. Davon wurden sieben UE bei sechs Patienten vom Prüfarzt als „schwer“ bewertet. Sechs dieser schweren UE wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung durch Eftrenonacog alfa in Verbindung stehend bewertet, bei einem Event (PT: obstruktive Uropathie) konnte eine Verbindung mit der Behandlung nicht ausgeschlossen werden

(„possibly related“). Zudem traten SUE bei 16 Patienten (13 %) auf. Jedoch wurde die Studie nur von 2 Patienten (1,6 %) auf Grund von UE abgebrochen.

### **Kids B-LONG**

In der Studie Kids B-LONG wurden insgesamt 1.444 Expositionstage mit Eftrenonacog alfa und 26,14 Patientenjahre beobachtet. Von den 30 untersuchten Patienten berichteten dabei 26 (86,7 %) UE. Zwei UE bei zwei Patienten wurden vom Prüfarzt als „schwer“ klassifiziert, wobei für diese Ereignisse keine Verbindung mit der Behandlung durch Eftrenonacog alfa gesehen wurde. Zudem traten SUE bei 4 Patienten (13,3 %) auf. Kein Patient brach die Studie auf Grund von UE ab.

### **B-YOND**

In die Extensionsstudie B-YOND traten 120 der 153 Patienten (78,4 %) der Studien B-LONG sowie Kids B-LONG ein. Aus B-LONG wurden 93 Patienten im Mittel über weitere 176,25 Wochen (Median: 146 Wochen) mit Eftrenonacog alfa behandelt. Die 27 Patienten aus Kids B-LONG wurden im Mittel über zusätzliche 117,48 Wochen (Median: 134,87 Wochen) behandelt. Insgesamt traten dabei bei 110 Patienten (91,7 %) UE und bei 36 Patienten (30,0 %) SUE auf. Vom Prüfarzt wurden dabei 30 UE bei 17 Patienten (alle aus B-LONG) als „schwer“ bewertet, wobei für alle diese Ereignisse keine Verbindung mit der Behandlung durch Eftrenonacog alfa gesehen wurde. Ein Patient (0,8 %) brach die Studie auf Grund von UE ab.

### **PUPs B-LONG**

In der Studie PUPs B-LONG wurden 33 PUP über 57,51 Patientenjahre und insgesamt 2.233 Expositionstage, im Mittel pro Patient über 67,7 Expositionstage und 88,41 Wochen (Median: 76 Expositionstage und 83,01 Wochen), mit Eftrenonacog alfa behandelt. Dabei traten bei 14 der 22 Patienten (63,6 %) während der Bedarfsbehandlung und 27 der 28 Patienten (96,4 %) mit prophylaktischer Behandlung UE auf. Davon wurden 13 UE bei 9 Patienten vom Prüfarzt als „schwer“ bewertet. Ein Event (PT: Faktor IX-Hemmung) stand dabei aus Sicht des Prüfarztes mit der Behandlung durch Eftrenonacog alfa in Verbindung. SUE wurden bei 9 Patienten (40,9 %) mit Bedarfsbehandlung und 14 Patienten (50,0 %) unter Prophylaxe beobachtet. Insgesamt wurde die Studie von einem Patienten unter prophylaktischer Behandlung (3,6 %) auf Grund von UE abgebrochen.

**4.3.2.3.3.14.4 Häufige UE**

Tabelle 4-138: Häufige UE nach SOC / PT in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27	Gesamt N = 119
<b>B-LONG, SAS</b>				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (23,8)	6 (20,7)	5 (18,5)	26 (21,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (9,5)	3 (10,3)	3 (11,1)	12 (10,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (44,4)	13 (44,8)	7 (25,9)	48 (40,3)
<i>Nasopharyngitis</i>	13 (20,6)	4 (13,8)	1 (3,7)	18 (15,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (17,5)	6 (20,7)	2 (7,4)	19 (16,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (25,4)	7 (24,1)	3 (11,1)	26 (21,8)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (12,7)	7 (24,1)	2 (7,4)	17 (14,3)
UE während Operationen bzw. der Rehabilitation sind nicht in die Analyse eingeflossen. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis				



Tabelle 4-139: Häufige UE nach SOC / PT in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Altersgruppe < 6 Jahre N = 15	Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
<b>Kids B-LONG, SAS</b>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (53,3)	3 (20,0)	11 (36,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (33,3)	1 (6,7)	6 (20,0)
<i>Fieber</i>	4 (26,7)	0	4 (13,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (60,0)	10 (66,7)	19 (63,3)
<i>Nasopharyngitis</i>	1 (6,7)	6 (40,0)	7 (23,3)
<i>Virusinfektion</i>	4 (26,7)	0	4 (13,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (60,0)	4 (26,7)	13 (43,3)
<i>Gesichtsverletzung</i>	2 (13,3)	1 (6,7)	3 (10,0)
<i>Sturz</i>	4 (26,7)	2 (13,3)	6 (20,0)
<i>Kopfverletzung</i>	3 (20,0)	1 (6,7)	4 (13,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (26,7)	1 (6,7)	5 (16,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (13,3)	2 (13,3)	4 (13,3)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-140: Häufige UE nach SOC / PT in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Patienten aus Kids B-LONG N = 27	Patienten aus B-LONG N = 93	Gesamt N = 120
<b>B-YOND, SAS</b>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (37,0)	36 (38,7)	46 (38,3)
<i>Erbrechen</i>	5 (18,5)	7 (7,5)	12 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (22,2)	21 (22,6)	27 (22,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (63,0)	54 (58,1)	71 (59,2)
<i>Nasopharyngitis</i>	3 (11,1)	14 (15,1)	17 (14,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (44,4)	31 (33,3)	43 (35,8)
<i>Sturz</i>	9 (33,3)	7 (7,5)	16 (13,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (25,9)	34 (36,6)	41 (34,2)
<i>Arthralgie</i>	4 (14,8)	10 (10,8)	14 (11,7)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (11,1)	21 (22,6)	24 (20,0)
<i>Kopfschmerzen</i>	3 (11,1)	15 (16,1)	18 (15,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	13 (14,0)	13 (10,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (37,0)	16 (17,2)	26 (21,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (18,5)	26 (28,0)	31 (25,8)
UE während Operationen bzw. der Rehabilitation sind nicht in die Analyse eingeflossen. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-141: Häufige UE nach SOC / PT in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28	Gesamt N = 33
<b>PUPs B-LONG, SAS</b>			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	5 (17,9)	5 (15,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (9,1)	3 (10,7)	4 (12,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (36,4)	11 (39,3)	15 (45,5)
<i>Diarrhoe</i>	2 (9,1)	3 (10,7)	5 (15,2)
<i>Zahnen</i>	4 (18,2)	4 (14,3)	6 (18,2)
<i>Erbrechen</i>	2 (9,1)	2 (7,1)	4 (12,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (22,7)	11 (39,3)	16 (48,5)
<i>Fieber</i>	5 (22,7)	9 (32,1)	14 (42,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (45,5)	23 (82,1)	26 (78,8)
<i>Ohreninfektion</i>	1 (4,5)	3 (10,7)	4 (12,1)
<i>Nasopharyngitis</i>	6 (27,3)	4 (14,3)	11 (33,3)
<i>Otitis media</i>	2 (9,1)	3 (10,7)	4 (12,1)
<i>Pharyngitis</i>	0 (0)	4 (14,3)	4 (12,1)
Infektion der oberen Atemwege	1 (4,5)	7 (25,0)	7 (21,2)
<i>Windpocken</i>	2 (9,1)	2 (7,1)	4 (12,1)
<i>Virusinfektion</i>	2 (9,1)	2 (7,1)	4 (12,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (22,7)	9 (32,1)	13 (39,4)
<i>Sturz</i>	4 (18,2)	5 (17,9)	8 (24,2)
<i>Kopfverletzung</i>	2 (9,1)	5 (17,9)	7 (21,2)
Untersuchungen	3 (13,6)	4 (14,3)	7 (21,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (4,5)	4 (14,3)	5 (15,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (9,1)	1 (3,6)	4 (12,1)
Erkrankungen des	1 (4,5)	4 (14,3)	5 (15,2)

SOC PT n (%)	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28	Gesamt N = 33
Nervensystems			
Psychiatrische Erkrankungen	2 (9,1)	2 (7,1)	4 (12,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (4,5)	3 (10,7)	4 (12,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (13,6)	9 (32,1)	12 (36,4)
<i>Husten</i>	0 (0)	6 (21,4)	6 (18,2)
<i>Schmerzen im Oropharynx</i>	0 (0)	3 (10,7)	3 (9,1)
<i>Rhinorrhoe</i>	2 (9,1)	4 (14,3)	6 (18,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (9,1)	12 (42,9)	14 (42,4)
<i>Windeldermatitis</i>	1 (4,5)	2 (7,1)	4 (12,1)
<i>Ekzem</i>	1 (4,5)	3 (10,7)	3 (9,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (9,1)	5 (17,9)	9 (27,3)
<i>Zentralvenenkatheter</i>	2 (9,1)	5 (17,9)	9 (27,3)
Gefäßerkrankungen	2 (9,1)	3 (10,7)	5 (15,2)
<p>Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von PUPs B-LONG werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.</p> <p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

## B-LONG

Im Rahmen der Studie B-LONG traten am häufigsten UE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf, die von insgesamt über 20 % der Studienteilnehmer berichtet wurden. Mit Ausnahme einer „Nasopharyngitis“, die von 18 Patienten (15,1 % der Studienpopulation) berichtet wurde, trat dabei jedoch kein einzelner PT häufig auf. Somit wurde im Rahmen der Studie keine Häufung von bestimmten UE beobachtet. Die Ergebnisse dieser Studie belegen daher die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa.

### **Kids B-LONG**

Bei den an der Studie Kids B-LONG teilnehmenden Kindern wurden vor allem UE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ berichtet, die insgesamt in mindestens 20 % der Studienpopulation auftraten. Am häufigsten wurden innerhalb dieser SOC die PT „Fieber“, „Nasopharyngitis“, „Virusinfektion“, „Gesichtsverletzung“, „Sturz“ und „Kopfverletzung“ genannt, die insgesamt bei über 10 % der Studienpopulation auftraten. Dabei sind erwartungsgemäß altersspezifische Unterschiede zu beobachten, da z. B. die PT „Gesichtsverletzung“, „Sturz“ und „Kopfverletzung“ häufiger bei Kindern < 6 Jahre beobachtet wurden, die – auf Grund des Entwicklungsprozesses – allgemein ein höheres Risiko dieser Verletzungen aufweisen. Insgesamt ist diese Verteilung der beobachteten UE jedoch in einer solchen Studienpopulation zu erwarten gewesen. Somit zeigt sich die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa auch bei jüngeren Patienten.

### **B-YOND**

Im Rahmen der Extensionsstudie B-YOND wurden am häufigsten UE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ beobachtet. Häufig berichtete PT umfassen „Erbrechen“, „Nasopharyngitis“, „Sturz“, „Arthralgie“ und „Kopfschmerzen“, die in mehr als 10 % der Studienpopulation berichtet werden. Auch in dieser Studie ist keine ungewöhnliche Häufung von UE zu beobachten, so dass die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa auch in Langzeitbeobachtungen bestätigt werden kann.

### **PUPs B-LONG**

Im Rahmen der Studie PUPs B-LONG wurden am häufigsten UE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ genannt. Als häufigste PT wurden dabei „Fieber“, „Nasopharyngitis“, „Zentralvenenkatheter“, „Sturz“ und „Kopfverletzung“ dokumentiert. Dabei ist jedoch zum einen keine ungewöhnliche Häufung von UE zu beobachten, zum anderen entsprechen die berichteten UE den Erwartungen an Patienten dieser Altersklasse (z. B. PT „Sturz“, „Zahnen“). Daher bestätigt sich die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa auch in dieser Studie bei bisher unbehandelten Patienten.

**4.3.2.3.3.14.5 Häufige SUE**

In den Studien B-LONG und Kids B-LONG sind keine häufigen SUE dokumentiert worden.

Tabelle 4-142: Häufige SUE nach SOC / PT in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Patienten aus Kids B-LONG N = 27	Patienten aus B-LONG N = 93	Gesamt N = 120
<b>B-YOND, SAS</b>			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (7,4)	10 (10,8)	12 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (14,8)	9 (9,7)	13 (10,8)
<i>Sturz</i>	3 (11,1)	4 (4,3)	7 (5,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	8 (8,6)	8 (6,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	6 (6,5)	6 (5,0)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-143: Häufige SUE nach SOC / PT in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28	ITI N = 0	Gesamt N = 33
<b>PUPs B-LONG, SAS</b>				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	3 (10,7)	-	3 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (3,6)	-	2 (6,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,5)	7 (25,0)	-	8 (24,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (18,2)	2 (7,1)	-	7 (21,2)

SOC PT n (%)	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28	ITI N = 0	Gesamt N = 33
Sturz	4 (18,2)	0	-	5 (15,2)
Kopfverletzung	1 (4,5)	2 (7,1)	-	3 (9,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (4,5)		-	2 (6,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,5)	2 (7,1)	-	3 (9,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (9,1)	5 (17,9)	-	9 (27,3)
Zentralvenenkatheter	2 (9,1)	5 (17,9)	-	9 (27,3)
Gefäßerkrankungen	2 (9,1)	2 (7,1)	-	4 (12,1)
Schlechter venöser Zugang	1 (4,5)	2 (7,1)	-	3 (9,1)

ITI: Immun-Toleranz-Induktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

### B-LONG und Kids B-LONG

In den Studien B-LONG und Kids B-LONG sind keine häufigen SUE aufgetreten.

### B-YOND

Im Rahmen der Extensionsstudie wurden häufige SUE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ berichtet, die in mehr als 5 % der Studienpopulation aufgetreten sind. Es ist jedoch keine Häufung von PT zu erkennen, da nur „Sturz“ von mehr als 5 % der Patienten als SUE berichtet wurde. Auf Grund der langen Beobachtungsdauer von im Mittel 176,25 Wochen (Median: 146 Wochen) für Patienten aus B-LONG und 117,48 Wochen (Median: 134,87 Wochen) für Patienten aus Kids B-LONG ist das Auftreten von SUE in einem gewissen Rahmen zu erwarten gewesen. Da keine Häufung von bestimmten SUE zu beobachten ist, konnte die hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa auch in Langzeitbeobachtungen bestätigt werden.

### PUPs B-LONG

Im Rahmen der Studie PUPs B-LONG wurden am häufigsten SUE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ und „Gefäßerkrankungen“ berichtet, die in mehr als 10 % der Patienten beobachtet wurden. Dabei wurden vor allem die PT „Sturz“, „Kopfverletzung“, „Zentralvenenkatheter“ und „Schlechter venöser Zugang“ genannt. Dabei handelt es sich ausnahmslos um in einem so jungen Patientenkollektiv zu

erwartende oder dem medizinischen Behandlungsstandard des jeweiligen Studienzentrums entsprechende (PT „Zentralvenenkatheter“) Ereignisse. Somit konnten keine auffällig häufige SUE beobachtet werden. Eftrenonacog alfa zeigt auch bei bisher unbehandelten Patienten eine hohe Anwendungssicherheit.

#### 4.3.2.3.3.14.6 Studienabbruch auf Grund von UE

Tabelle 4-144: Studienabbruch auf Grund von nach SOC / PT in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27	Gesamt N = 123
<b>B-LONG, SAS</b>				
Studienabbruch auf Grund von UE	1 (1,6)	0	1 (3,7)	2 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <sup>1</sup>	1 (1,6)	0	0	1 (0,8)
<i>Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt<sup>1</sup></i>	1 (1,6)	0	0	1 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen <sup>1</sup>	0	0	1 (3,7)	1 (0,8)
<i>Verkehrsunfall<sup>1</sup></i>	0	0	1 (3,7)	1 (0,8)
<sup>1</sup> Die genannten UE traten bei beiden Patienten in Ländern im Ausland auf, in die Eftrenonacog alfa nicht importiert werden konnte. Daher führten genau genommen nicht die UE an sich, sondern das Fehlen der Studienmedikation und somit die Verwendung eines anderen FIX-Präparats zum Studienabbruch. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-145: Studienabbruch auf Grund von nach SOC / PT in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Patienten aus Kids B-LONG N = 27	Patienten aus B-LONG N = 93	Gesamt N = 120
<b>B-YOND, SAS</b>			
Studienabbruch auf Grund von UE	0	1 (1,08)	1 (0,83)
Erkrankungen des Nervensystems <sup>1</sup>	0	1 (1,08)	1 (0,83)



SOC PT n (%)	Patienten aus Kids B-LONG N = 27	Patienten aus B-LONG N = 93	Gesamt N = 120
<i>Intrakranielle Blutung</i> <sup>1</sup>	0	1 (1,08)	1 (0,83)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen <sup>1</sup>	0	1 (1,08)	1 (0,83)
<i>Verkehrsunfall</i> <sup>1</sup>	0	1 (1,08)	1 (0,83)

<sup>1</sup> Der betroffene Patient befand sich im Studienarm mit Bedarfsbehandlung und musste die Studie im Anschluss an das UE verlassen, da er mit einem anderen FIX-Präparat behandelt worden war.  
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-146: Studienabbruch auf Grund von nach SOC / PT in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT n (%)	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28	ITI N = 0	Gesamt N = 33
<b>PUPs B-LONG, SAS</b>				
Studienabbruch auf Grund von UE	0	1 (3,6)	-	1 (3,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (3,6)	-	1 (3,0)
<i>Faktor IX-Hemmung</i>	0	1 (3,6)	-	1 (3,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (3,6)	-	1 (3,0)
<i>Überempfindlichkeit</i>	0	1 (3,6)	-	1 (3,0)

ITI: Immun-Toleranz-Induktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

## B-LONG

Die Studie B-LONG wurde von zwei Patienten (1,6 %) auf Grund von UE abgebrochen, wobei die PT „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ und „Verkehrsunfall“ zu Grunde liegen. In beiden Fällen liegt die Ursache des Studienabbruchs darin, dass die Hospitalisierung auf Grund des UE während eines Aufenthalts im Ausland notwendig wurde, wo Eftrenonacog alfa auf Grund des damaligen Zulassungsstatus nicht importiert werden konnte bzw. verfügbar war. Die Patienten mit UE mussten daher auf Grund des akuten Bedarfs mit einem anderen FIX-Präparat versorgt werden und die Studie B-LONG daraufhin – in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Studienprotokolls – verlassen.

**Kids B-LONG**

Kein Patient hat die Studie Kids B-LONG auf Grund von UE abgebrochen.

**B-YOND**

Die Studie B-LONG wurde von einem Patienten (0,83 %) auf Grund von UE abgebrochen, wobei die PT „Intrakranielle Blutung“ und „Verkehrsunfall“ dokumentiert wurden. Der Patient wurde während der auf Grund des Verkehrsunfalls notwendigen Hospitalisierung mit einem anderen FIX-Präparat behandelt und musste somit die Studie B-YOND anschließend – in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Studienprotokolls – verlassen.

**PUPs B-LONG**

Die Studie B-LONG wurde von einem Patienten (3,0 %) auf Grund von UE abgebrochen, wobei die PT „Faktor IX-Hemmung“ und „Überempfindlichkeit“ dokumentiert wurden. Beim betroffenen Patienten trat nach zehn Behandlungen (ED) mit Eftrenonacog alfa eine allergische Überempfindlichkeit auf. Nach elf ED wurde der Patient positiv auf das Vorliegen eines Inhibitors mit niedrigem Titer getestet. Dieser Patient hatte eine Historie des PT „Pharyngitis“, eine Impfung vor Entwicklung des Inhibitors, keine familiäre Historie bezüglich der Entwicklung von Inhibitor, keine größere Operation innerhalb der Studienphase und einen mit hohem Risiko von Inhibitoren assoziierten Genotyp (Nonsense Mutation). Der Patient brach die Studie nachfolgend ab, so dass keine weiteren Informationen verfügbar sind.

**4.3.2.3.3.14.7 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)**

Tabelle 4-147: AESI in Studie B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n (%)	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63	Gruppe 2 Individual. Prophylaxe (Intervall) N = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung N = 27	Gesamt N = 123
<b>B-LONG, SAS</b>				
Allergische Reaktion <sup>1</sup>	0	0	0	0
Thrombotische Ereignisse <sup>2</sup>	0	0	0	0
Transmission von Infektionserregern	0	0	0	0
Schwerwiegende Blutungsereignisse <i>PT: Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich</i>	0	1 (3,4)	0	1 (0,8)
<sup>1</sup> Mit einem Schweregrad $\geq 2$ nach Definition der WHO [119] <sup>2</sup> Mit Ausnahme von Thrombophlebitis an der Injektionsstelle der Studienmedikation MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; WHO: World Health Organization				

Tabelle 4-148: AESI in Studie Kids B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n (%)	Altersgruppe < 6 Jahre N = 15	Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre N = 15	Gesamt N = 30
<b>Kids B-LONG, SAS</b>			
Allergische Reaktion <sup>1</sup>	0	0	0
Thrombotische Ereignisse <sup>2</sup>	0	0	0
Schwerwiegende Blutungsereignisse <i>PT: Ulkus duodeni mit Blutung</i>	0	1 (6,7)	1 (3,3)
Überdosis	0	0	0
<sup>1</sup> Mit einem Schweregrad $\geq 2$ nach Definition der WHO [119] <sup>2</sup> Mit Ausnahme von Thrombophlebitis an der Injektionsstelle der Studienmedikation MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; WHO: World Health Organization			

Tabelle 4-149: AESI in Studie B-YOND – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n (%)	Patienten aus Kids B-LONG N = 27	Patienten aus B-LONG N = 93	Gesamt N = 120
<b>B-YOND, SAS</b>			
Allergische Reaktion <sup>1</sup>	0	0	0
Thrombotische Ereignisse <sup>2</sup>	0	0	0
Schwerwiegende Blutungsereignisse	0	12 (12,9)	12 (10,0)
PT der schwerwiegenden Blutungsereignisse			
<i>Hämaturie</i>	0	2 (2,2)	2 (1,7)
<i>Gastrointestinalblutung</i>	0	1 (1,1)	1 (0,8)
<i>Hämatom nach einem Eingriff</i>	0	1 (1,1)	1 (0,8)
<i>Blutung nach einem Eingriff</i>	0	1 (1,1)	1 (0,8)
<i>Epistaxis</i>	0	1 (1,1)	1 (0,8)
<i>Hämarthrose</i>	0	1 (1,1)	1 (0,8)
<i>Extradurales Hämatom</i>	0	1 (1,1)	1 (0,8)
<i>Traumatisches Hämatom</i>	0	1 (1,1)	1 (0,8)
<i>Zahnabszess</i>	0	1 (1,1)	1 (0,8)

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

n (%)	Patienten aus Kids B-LONG N = 27	Patienten aus B-LONG N = 93	Gesamt N = 120
Intrakranielle Blutung	0	1 (1.1)	1 (0,8)
Hämatom	0	1 (1.1)	1 (0,8)
Traumatisch bedingte intrakranielle Blutung	0	1 (1.1)	1 (0,8)
Transmission von Infektionserregern	0	0	0
Hepatobiliäre Ereignisse PT: Hepatitis C	0	1 (1,1)	1 (0,8)
Überdosis	0	0	0

<sup>1</sup> Mit einem Schweregrad  $\geq 2$  nach Definition der WHO [119]  
<sup>2</sup> Mit Ausnahme von Thrombophlebitis an der Injektionsstelle der Studienmedikation  
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-150: AESI in Studie PUPs B-LONG – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n (%)	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28	ITI N = 0	Gesamt N = 33
<b>PUPs B-LONG, SAS</b>				
Allergische Reaktion <sup>1</sup> PT: Überempfindlichkeit	0	1 (3,6)	-	1 (3,0)
Thrombotische Ereignisse <sup>2</sup>	0	0	-	0
UE in Patienten mit Leberfunktionsstörungen	0	0	-	0
UE in Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	0	0	-	0
Überdosis	0	1 (3,6)	-	1 (3,0)

<sup>1</sup> Mit einem Schweregrad  $\geq 2$  nach Definition der WHO [119]  
<sup>2</sup> Mit Ausnahme von Thrombophlebitis an der Injektionsstelle der Studienmedikation  
ITI: Immun-Toleranz-Induktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; WHO: World Health Organization

## **B-LONG**

Im Protokoll der Studie B-LONG waren schwere allergische Reaktionen, thrombotische Ereignisse, die Transmission von Infektionserregern sowie schwerwiegende Blutungsereignisse als AESI definiert. Im Rahmen der Studie wurde in diesen Kategorien lediglich bei einem Patienten (0,8 % der Gesamtpopulation) ein SUE<sup>28</sup> registriert. Der dabei vermerkte PT ist „Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich“. Diese niedrige Rate an AESI bestätigt daher die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa.

## **Kids B-LONG**

Im Protokoll der Studie B-LONG waren schwere allergische Reaktionen, thrombotische Ereignisse, schwerwiegende Blutungsereignisse sowie Überdosis als AESI definiert. Im Rahmen der Studie wurde in diesen Kategorien lediglich bei einem Patienten (3,3 % der Gesamtpopulation) ein SUE<sup>28</sup> registriert. Der dabei vermerkte PT ist „Ulkus duodeni mit Blutung“. Diese niedrige Rate an AESI bestätigt daher die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa bei jüngeren Patienten.

## **B-YOND**

Im Protokoll der Studie B-LONG waren schwere allergische Reaktionen, thrombotische Ereignisse, schwerwiegende Blutungsereignisse, Transmission von Infektionserregern, hepatobiliäre Ereignisse sowie Überdosis als AESI definiert. Im Rahmen der Studie wurden in diesen Kategorien bei zwölf Patienten (10,0 % der Gesamtpopulation) schwerwiegende Blutungsereignisse und bei einem Patienten (0,8 % der Gesamtpopulation) ein hepatobiliäres Ereignis als SUE<sup>28</sup> registriert. Alle unter schwerwiegenden Blutungsereignissen vermerkten PT traten, mit Ausnahme des PT „Hämaturie“, singulär auf (siehe Tabelle 4-149). Als hepatobiliäres Ereignis wurde ein UE des PT „Hepatitis C“ dokumentiert. Auf Grund der langen Beobachtungsdauer von im Mittel 176,25 Wochen (Median: 146 Wochen) für Patienten aus B-LONG und 117,48 Wochen (Median: 134,87 Wochen) für Patienten aus Kids B-LONG ist das Auftreten von AESI in einem gewissen Rahmen zu erwarten gewesen. Da keine Häufung von bestimmten PT zu beobachten ist, bestätigt sich die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa in der Langzeitbeobachtung.

## **PUPs B-LONG**

Im Protokoll der Studie B-LONG waren schwere allergische Reaktionen, thrombotische Ereignisse, UE in Patienten mit Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen sowie Überdosis als AESI definiert. Im Rahmen der Studie wurden in diesen Kategorien bei einem Patienten (3,0 % der Gesamtpopulation) eine allergische Reaktion und bei einem Patienten (3,0 % der Gesamtpopulation) eine Überdosis registriert. Beim UE der allergischen Reaktion (PT „Überempfindlichkeit“) handelt es sich um den bereits im Rahmen der vorherigen Abschnitte zu Studienabbrüchen und Inhibitoren beschriebenen Patienten, der zudem einen Inhibitor entwickelt und die Studie nachfolgend abgebrochen hat. Beim UE „Überdosis“ wurden einem

---

<sup>28</sup> Auf Grund der Studienpopulation wurden im Rahmen der AESI nur als SUE klassifizierte Blutungen erfasst. Weitere Blutungen wurden im Rahmen der Wirksamkeitseindpunkte dokumentiert und analysiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

Patienten statt der geplanten Gesamtdosis von 500 I. E. Eftrenonacog alfa im Rahmen der Heimselbstbehandlung fälschlicherweise 1000 I. E. verabreicht. Diese Überdosis resultierte jedoch nicht in einem UE oder SUE und es wurden keine weiteren Maßnahmen hinsichtlich der Studienmedikation vorgenommen. Diese niedrige Rate an AESI bestätigt daher die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa.

#### **4.3.2.3.3.14.8 Zusammenfassung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“**

Die Sicherheit von Eftrenonacog alfa wurde im Rahmen eines umfangreichen Studienprogramms bei PTP in verschiedenen Altersgruppen, PUP sowie einer Langzeitextensionsstudie untersucht. Für einige Patienten liegen dabei Studiendaten über bis zu fünf Jahre vor. Dabei wurden keine UE mit Todesfolge und lediglich bei einem Patienten die Entwicklung eines Inhibitors mit niedrigem Titer berichtet. Die Analyse der Art und Anzahl dokumentierter UE, SUE und AESI zeigt dabei in diesem Studienkollektiv – und über die entsprechenden Zeiträume – zu erwartende Ereignisse. Ebenfalls sind bei detaillierter Betrachtung keine unerwarteten Häufungen oder sonstige Auffälligkeiten in Bezug auf dokumentierte SOC / PT vorhanden. Ebenfalls haben nur vereinzelt Patienten die Studien auf Grund von UE abgebrochen. Dabei ist anzumerken, dass der Grund des Studienabbruchs für beide Patienten aus B-LONG sowie des Patienten aus B-YOND in Unfällen oder Komplikationen im Ausland liegt (PT „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ sowie zweimal PT „Verkehrsunfall“) und diese Patienten schnell und akut mit FIX-Präparaten behandelt werden mussten. Da dies mit einem anderen FIX-Präparat als Eftrenonacog alfa durchgeführt wurde, mussten die Patienten die Studien – in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Studienprotokolls – daraufhin verlassen. Somit ist zwar formal ein UE ursächlicher Grund für den Studienabbruch, letztendlich war es jedoch die Nicht-verfügbarkeit der Studienmedikation bei einem Notfall im Ausland in Kombination mit den Vorgaben der Studienprotokolle. Insgesamt zeigt Eftrenonacog alfa über alle Altersgruppen hinweg ein positives Sicherheitsprofil und eine sehr hohe Anwendungssicherheit.

#### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle Studien und Ergebnisse gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

#### **4.3.2.3.3.15 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Für die Beschreibung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollen die „Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2“ berücksichtigt werden. Entsprechend den Angaben (siehe dort) gelten für die Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene die gleichen Anforderungen wie für die Ergebnisse, die für die Gesamtpopulation dargestellt werden. Diese Anforderungen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 ausführlich dargelegt und beziehen sich explizit auf eine

Ergebnisdarstellung aus kontrollierten Studien mit einem Ergebnisvergleich zwischen unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

Der überwiegende Teil dieser Anforderungen ist für die im vorliegenden Fall vorhandenen Studienergebnisse aus unkontrollierten Studien nicht zutreffend. Für Eftrenonacog alfa liegen nur nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien vor, welche im Dossier supportiv dargestellt werden. Die statistische Auswertung findet rein deskriptiv statt. Weiterhin handelt es sich bei Eftrenonacog alfa um ein Orphan Drug mit entsprechenden Limitationen hinsichtlich der für Studien verfügbaren Patientenzahlen. Zudem waren alle in die Studien eingeschlossene Patienten männlich und litten an einer schweren Form der Hämophilie B (Einschlusskriterium: FIX-Restaktivität  $\leq 2$  % des Normalwertes), womit die entsprechenden, vom G-BA geforderten Subgruppen „Geschlecht“ sowie „Krankheitsschwere“ entfallen. Weiterhin schließen die verschiedenen Studien bereits spezifische Altersgruppen ein und weisen deren Ergebnisse getrennt aus. Daher entfallen auch Subgruppenanalysen des Merkmals „Alter“. Im Hinblick auf weitere, im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppen (z. B. Anzahl der vorhandenen Zielgelenke oder Anzahl der Blutungsepisoden in den zwölf Monaten vor Studienbeginn), wird regelhaft die geforderte Mindestanzahl von zehn Patienten in jeder resultierenden Subgruppe nicht erreicht.

Aus diesen Gründen liefern Subgruppenanalysen im Rahmen dieses Dossiers keinen Mehrwert zur Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa. Der Vollständigkeit halber werden die im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen zu Blutungsraten und UE dargestellt.

### **B-LONG**

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt der B-LONG-Studie, „Annualisierte Blutungsraten“, wurden Subgruppenanalysen nach „vorherigem Behandlungsregime“, „Krankheitscharakteristika“ und „Alter“ durchgeführt. Ergänzend waren auch für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse) Subgruppenanalysen a priori für die Merkmale Alter, BMI, HIV / HCV-Status und Region geplant.

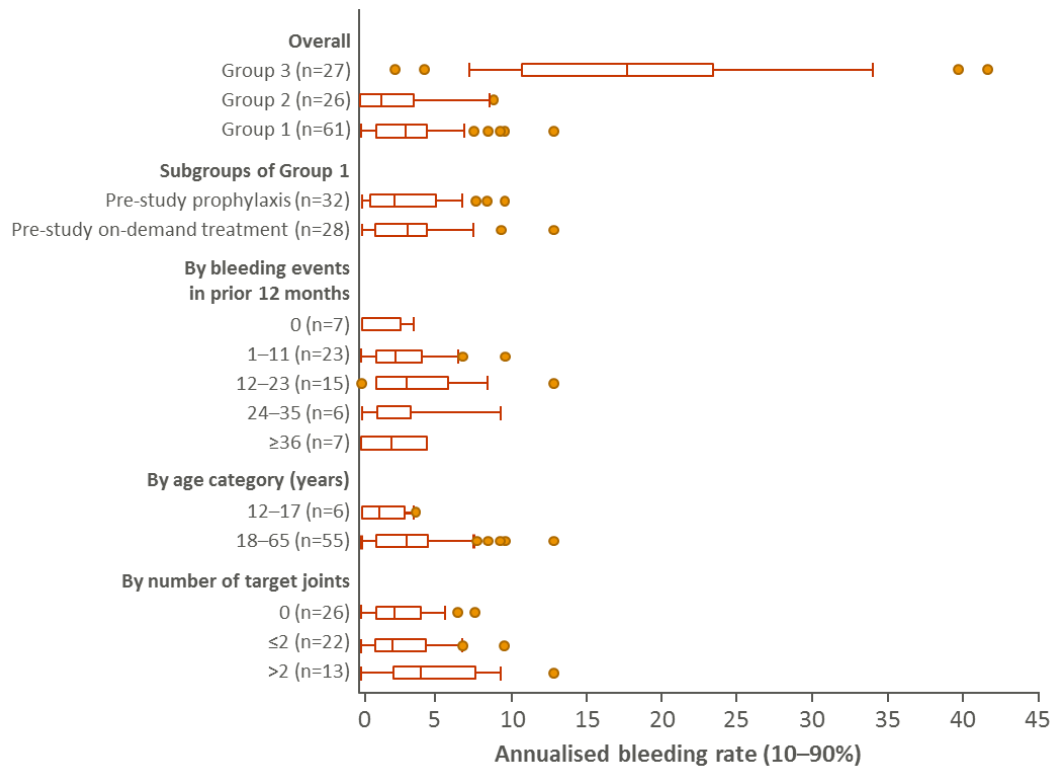


Abbildung 4-5: Subgruppenanalyse des primären Endpunkts „Annualisierte Blutungsraten“

Quelle: nach [12]

**ABR nach vorherigem Behandlungsregime**

Unabhängig vom vorherigen Behandlungsregime wurden in B-LONG bei prophylaktisch behandelten Patienten der Gruppe 1 und Gruppe 2 im Vergleich zu den Patienten mit Bedarfsbehandlung in Gruppe 3 deutlich niedrigere Blutungsraten beobachtet.

Vor Studienbeginn von B-LONG erhielten ca. 47 % der Patienten in Gruppe 1 eine Bedarfsbehandlung, in Gruppe 2 traf dies auf ca. 50 % der Patienten zu. Die Analyse dieser Patienten mittels eines binomialen Regressionsmodells (siehe Tabelle 4-151) zeigt im Studienverlauf zwischen den prophylaktischen Behandlungsregimen vergleichbare, im Vergleich zur fortgeführten Bedarfsbehandlung in Gruppe 3 deutlich verringerte, annualisierte Blutungsraten.



Tabelle 4-151: ABR – Subgruppenanalyse nach Art des vorherigen Behandlungsregimes, bezogen auf Patienten mit Bedarfsbehandlung vor Einschluss in die Studie B-LONG

Behandlungsgruppe	N	Geschätzte ABR 95 %-KI	Rate Ratio (im Verhältnis zu Gruppe 3)
<b>B-LONG</b>			
Gruppe 1: Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe	28	3,25 [2,38; 4,42]	0,17 p < 0,001
Gruppe 2: Individualisierte Prophylaxe (Intervall)	13	2,01 [1,22; 3,32]	0,11 p < 0,001
Gruppe 3: Bedarfsbehandlung	27	18,66 [14,58; 23,88]	-
<p>Die angegebenen Werte wurden mit einem negativen binomialen Regressionsmodell unter Berücksichtigung des Studienarms ermittelt.</p> <p>Der Zeitraum der Wirksamkeitsbewertung in der Studie beginnt in Studiengruppe 1 und 2 mit der ersten zur Prophylaxe verabreichten Dosis und endet mit der letzten Dosis Eftrenonacog alfa (unabhängig vom Grund der Verabreichung). In Gruppe 3 beginnt der entsprechende Zeitraum mit dem Zeitpunkt der letzten Probenahme für die PK-Bestimmung und endet mit dem Datum der letzten Studienvisite.</p> <p>Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Anzahl Patienten mit Bedarfsbehandlung vor Einschluss in die Studie</p>			

Durch die Umstellung von Bedarfsbehandlung auf Langzeitprophylaxe konnte die ABR, unabhängig von der betrachteten Behandlungsgruppe und dem eingesetzten Therapieregime, konsistent stark reduziert werden. Abbildung 4-6 zeigt eine zusätzlich durchgeführte Analyse der ABR mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells, getrennt nach wöchentlicher dosisoptimierter Prophylaxe und individualisierter Prophylaxe in den beiden prophylaktischen Gruppen. In beiden Subgruppen zeigt sich durch die Behandlung mit Eftrenonacog alfa eine mittlere Reduktion der ABR.

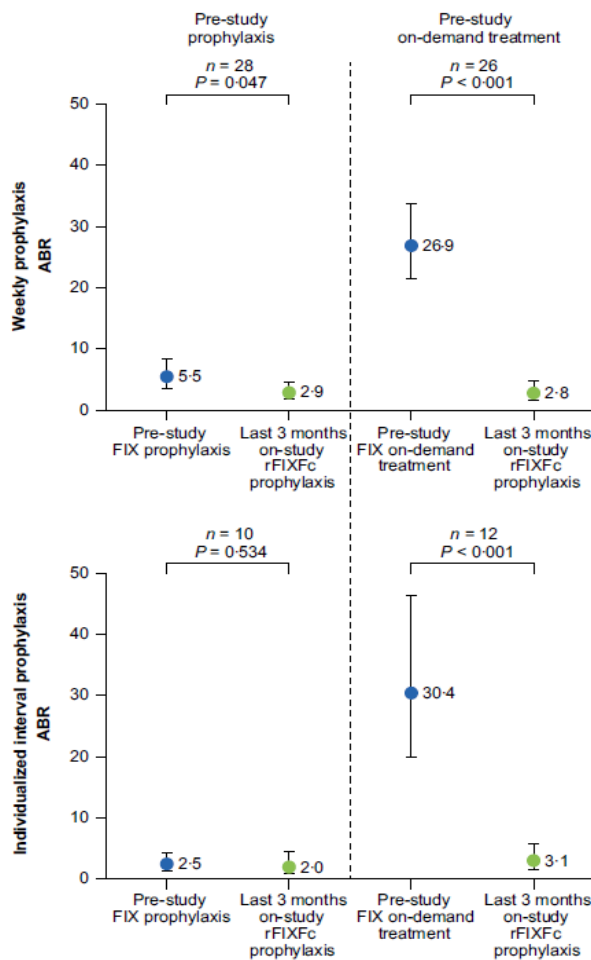


Abbildung 4-6: ABR nach Behandlungsregime

Gezeigt sind die annualisierten Blutungsraten der letzten drei Monate in der Studie B-LONG stratifiziert nach vorherigem Therapieregime. Dargestellt ist der jeweilige Mittelwert aus dem negativen binomialen Modell inklusive 95 %-Konfidenzintervall. Quelle: nach [12]

### ***ABR nach Krankheitscharakteristika***

Unabhängig von den Blutungsraten vor der Studie oder der Anzahl der vorhandenen Zielgelenke wurden für Patienten, die in den beiden prophylaktisch behandelten Gruppen von B-LONG eine Prophylaxe erhalten haben, niedrige Blutungsraten beobachtet. Diese waren durchgehend deutlich niedriger als für bei Bedarf behandelte Patienten. Die höchsten annualisierten Blutungsraten wurden für Patienten beobachtet, die vor der Studie hohe Blutungsraten hatten und in der Studie nur bei Bedarf behandelt wurden.

Tabelle 4-152: ABR – Subgruppenanalyse nach vorherigen Blutungen in Studie B-LONG

Anzahl an Blutungen in den vorangegangenen zwölf Monaten	N	ABR Median (Min; Max)
<b>B-LONG</b>		
<b>Gruppe 1: Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>		
0	7	0,00 (0,0; 5,6)
1 – 11	23	2,30 (0,0; 9,5)
12 – 23	15	3,09 (0,0; 12,8)
24 – 35	6	3,04 (0,0; 9,2)
≥ 36	7	2,05 (0,0; 4,4)
<b>Gruppe 2: Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b>		
0	2	0,00 (0,0; 0,0)
1 – 11	9	0,72 (0,0; 7,6)
12 – 23	4	1,46 (0,0; 3,1)
24 – 35	5	2,19 (0,0; 8,9)
≥ 36	2	2,76 (1,1; 4,4)
<b>Gruppe 3: Bedarfsbehandlung</b>		
0	0	-
1 – 11	10	9,35 (2,2; 27,5)
12 – 23	8	16,55 (10,8; 33,9)
24 – 35	4	18,55 (13,2; 23,1)
≥ 36	5	29,43 (20,4; 41,6)
<p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in den Behandlungsgruppen 1 und 2 beginnt mit der ersten prophylaktischen Dosis an Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund für die Gabe der letzten Dosis). Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in Gruppe 3 beginnt zum Zeitpunkt der letzten Probenahme der PK-Phase und endet am Tag der letzten Studienvisite. Die Zeiträume der PK-Analyse und während operativer Eingriffe sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgenommen.</p> <p>Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Gruppengröße</p>		

**ABR nach vorhandenen Zielgelenken bei Studienbeginn**

In der Studie B-LONG wiesen 57 der untersuchten Patienten Zielgelenke zum Screening-Zeitpunkt auf, womit diese bei 57 %, 31 % und 52 % der Patienten in den Gruppen 1, 2 und 3 vorlagen. Bei 57 Patienten lagen keine Zielgelenke vor, diese machten dementsprechend 43 %, 69 % und 48 % der Patienten in den Gruppen 1, 2 und 3 aus. Die in B-LONG beobachteten ABR sind in Tabelle 4-153 zusammengefasst.

Die Ergebnisse zeigen im Median höhere Blutungsraten mit zunehmender Anzahl an Zielgelenken. Ausgeprägter ist jedoch der Unterschied zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe. Unabhängig vom Prophylaxeregime profitierten alle Patienten mit oder ohne Zielgelenke deutlich von der vorbeugenden Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

Tabelle 4-153: ABR – Subgruppenanalyse nach vorhandenen Zielgelenken in Studie B-LONG

Anzahl an Zielgelenken zum Zeitpunkt des Screenings	N	ABR Median (Min; Max)
<b>B-LONG</b>		
<b>Gruppe 1: Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>		
0	26	2,20 (0,0; 7,5)
≤ 2	22	2,05 (0,0; 9,5)
> 2	13	3,97 (0,0; 12,8)
<b>Gruppe 2: Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b>		
0	18	0,36 (0,0; 8,4)
≤ 2	3	5,71 (0,0; 8,9)
> 2	5	2,92 (0,0; 8,6)
<b>Gruppe 3: Bedarfsbehandlung</b>		
0	13	14,40 (4,2; 27,5)
≤ 2	7	20,37 (2,2; 41,6)
> 2	7	23,08 (13,2; 29,4)
<p>Ein Zielgelenk ist definiert als ein größeres Gelenk (z. B. Hüfte, Ellenbogen, Handgelenk, Schulter, Knie, Sprunggelenk), in das wiederholt Einblutungen mit einer Häufigkeit von drei oder mehr Blutungsepisoden in das gleiche Gelenk in einem zusammenhängenden 3-Monatszeitraum auftreten.</p> <p>Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in den Behandlungsgruppen 1 und 2 beginnt mit der ersten prophylaktischen Dosis an Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund für die Gabe der letzten Dosis). Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in Gruppe 3 beginnt zum Zeitpunkt der letzten Probenahme der PK-Phase und endet am Tag der letzten Studienvsiste. Die Zeiträume der PK-Analyse und während operativer Eingriffe sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgenommen.</p> <p>Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.</p>		

### **ABR nach Alter**

Ergebnis: Unabhängig vom vorherigen Behandlungsregime wurden in B-LONG bei prophylaktisch behandelten Patienten der Gruppe 1 und Gruppe 2 im Vergleich zu den Patienten mit Bedarfsbehandlung in Gruppe 3 deutlich niedrigere Blutungsraten beobachtet.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer wies ein Alter zwischen 18 – 64 Jahren auf. Für Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Tabelle 4-154: ABR – Subgruppenanalyse nach Alter in Studie B-LONG

Altersgruppe	N	ABR Median (Min; Max)
<b>B-LONG</b>		
<b>Gruppe 1: Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe</b>		
12 – 17 Jahre	6	2,57 (0,0; 4,2)
18 – 64 Jahre	53	2,96 (0,0; 12,8)
≥ 65 Jahre	2	0,58 (0,0; 1,2)
<b>Gruppe 2: Individualisierte Prophylaxe (Intervall)</b>		
12 – 17 Jahre	3	3,12 (2,6; 7,6)
18 – 64 Jahre	23	0,72 (0,0; 8,9)
≥ 65 Jahre	0	-
<b>Gruppe 3: Bedarfsbehandlung</b>		
12 – 17 Jahre	2	27,15 (20,4; 33,9)
18 – 64 Jahre	25	16,27 (2,2; 41,6)
≥ 65 Jahre	0	-
Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in den Behandlungsgruppen 1 und 2 beginnt mit der ersten prophylaktischen Dosis an Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund für die Gabe der letzten Dosis). Die Periode der Wirksamkeitsbewertung in Gruppe 3 beginnt zum Zeitpunkt der letzten Probenahme der PK-Phase und endet am Tag der letzten Studienvisite. Die Zeiträume der PK-Analyse und während operativer Eingriffe sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgenommen. Eine weitere Injektion nach über 72 Stunden nach der letzten Injektion, die zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben wurde, wird als neue Blutung an derselben Stelle gezählt und wird von der Art der Blutung als „unbekannt“ klassifiziert.		

### *Unerwünschte Ereignisse*

Subgruppenanalysen für die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ wurden für die Faktoren „Alter“, „BMI“, „ethnische Zugehörigkeit“, „HIV / HCV-Status“ und „Region“ durchgeführt. Dabei wurden keine relevanten Unterschiede im Anteil der Patienten mit mindestens einem UE beobachtet. Bei einigen Ausprägungen weichen die Werte zwar voneinander ab, die niedrige Anzahl an Patienten innerhalb der meisten Ausprägungen erlaubt jedoch keine validen allgemeingültigen Rückschlüsse. Die Ergebnisse lassen daher nicht auf unterschiedliche Ereignisraten auf Basis der analysierten Subgruppen schließen.

Tabelle 4-155: UE – Subgruppenanalyse nach verschiedenen Faktoren in Studie B-LONG

Faktor	Ausprägung	N	Patienten mit mindestens einem UE n (%)
<b>B-LONG</b>			
Alter	12 – 17 Jahre	11	8 (72,2 %)
	18 – 64 Jahre	106	78 (73,6 %)
	≥ 65 Jahre	2	2 (100,0 %)

Faktor	Ausprägung	N	Patienten mit mindestens einem UEn (%)
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	104	75 (72,1 %)
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	14	12 (85,7 %)
Ethnische Gruppe	hellhäutig	70	57 (81,4 %)
	dunkelhäutig	10	5 (50,0 %)
	asiatischer Abstammung	28	20 (71,4 %)
	andere Abstammung	11	6 (54,5 %)
HIV / HCV-Status	HIV oder HCV oder beides zum Zeitpunkt des Screenings	67	50 (74,6 %)
	Weder HIV noch HCV zum Zeitpunkt des Screenings	52	38 (73,1 %)
Region	Europa	35	23 (65,7 %)
	Nordamerika	36	28 (77,8 %)
	Andere	48	37 (77,1 %)

Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. Die Auswertung berücksichtigt keine im perioperativen Management dokumentierten UE.  
 BMI: Body-Mass-Index; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Kids B-LONG

Für den Wirksamkeitsendpunkt der Kids B-LONG-Studie, „Annualisierte Blutungsraten“, wurden Subgruppenanalysen nach „vorherigem Behandlungsregime“, „Blutungshistorie“ und „Anzahl an Zielgelenken“ durchgeführt. Alle diese Analysen / Darstellungen demonstrieren die gute Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa, eine bessere oder schlechtere Wirksamkeit für eine Subgruppe kann aus den Beobachtungen nicht abgeleitet werden.

### ABR nach Blutungshistorie

Tabelle 4-156: ABR – Subgruppenanalyse nach Blutungshistorie in Studie Kids B-LONG

Blutungsepisoden in den vorangegangenen zwölf Monaten	N	ABR Median (IQR)
<b>Kids B-LONG</b>		
<b>Alterskohorte &lt; 6 Jahre</b>		
0	4	0,00 (0,00 – 0,00)
1 – 5	8	1,65 (0,53 – 4,17)
6 – 10	2	2,67 (1,85 – 3,48)
> 10	1	2,18 (2,18 – 2,18)
<b>Alterskohorte 6 bis &lt; 12 Jahre</b>		
0	5	2,13 (1,09 – 2,13)

Blutungsepisoden in den vorangegangenen zwölf Monaten	N	ABR Median (IQR)
1 – 5	7	1,06 (0,00 – 9,58)
6 – 10	2	2,16 (2,09 – 2,24)
> 10	1	4,41 (4,41 – 4,41)

Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.  
ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Gruppengröße

### **ABR nach vorherigem Behandlungsregime**

Die im Protokoll geplante Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung (Prophylaxe bzw. Bedarfsbehandlung) konnte nicht durchgeführt werden, da alle eingeschlossenen Patienten vor Eintritt in die Studie eine Prophylaxe mit FIX-Präparaten erhalten hatten. Die Ergebnisse entsprechen damit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

### **ABR nach Anzahl an Zielgelenken**

Die Subgruppenanalyse nach Anzahl an Zielgelenken besitzt keine Aussagekraft, da in der Studie Kids B-LONG nur bei einem einzelnen Patienten (in der Alterskohorte 6 bis < 12 Jahre) bereits zu Baseline ein Zielgelenk vorhanden war.

### **B-YOND**

Im Rahmen der Studie B-YOND waren Subgruppenanalysen für die annualisierte Blutungsrate nach „Anzahl der Zielgelenke zu Baseline der vorherigen Studie“ (B-LONG oder Kids B-LONG) sowie die Analyse von UE basierend auf der „Compliance der elektronischen Tagebucheinträge der Patienten“ präspezifiziert.

### **ABR nach vorhandenen Zielgelenken bei Studienbeginn**

Tabelle 4-157: ABR – Subgruppenanalyse nach vorhandenen Zielgelenken in Studie B-YOND

	Wöchentliche Prophylaxe	Individualisierte Prophylaxe	Personalisierte Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
<b>B-YOND, FAS</b>				
<b>Patienten aus B-LONG</b>				
N	51	31	17	15
<b>Patienten ohne Zielgelenke zum Zeitpunkt des Screenings in der Studie B-LONG</b>				
n	27	20	3	9
ABR Median (IQR)	1,95 (0,00 – 3,15)	1,78 (,078 – 2,81)	2,42 (0,00 – 9,13)	7,87 (5,12 – 12,30)
ABR MW (SD)	2,78 (4,01)	2,49 (3,00)	3,85 (4,73)	8,62 (6,49)

	<b>Wöchentliche Prophylaxe</b>	<b>Individualisierte Prophylaxe</b>	<b>Personalisierte Prophylaxe</b>	<b>Bedarfsbehandlung</b>
<b>Patienten mit <math>\geq 1</math> Zielgelenk(en) zum Zeitpunkt des Screenings in der Studie B-LONG</b>				
n	24	11	13	6
ABR Median (IQR)	3,27 (1,43 – 6,06)	3,69 (0,60 – 5,09)	3,18 (1,26 – 4,28)	19,97 (11,27 – 24,56)
ABR MW (SD)	5,07 (6,19)	6,53 (11,68)	3,64 (3,21)	18,64 (12,26)
<b>Patienten aus Kids B-LONG</b>				
In der Studie Kids B-LONG lag nur bei einem einzelnen Patienten (in der Alterskohorte 6 bis < 12 Jahre) bereits zu Baseline ein Zielgelenk vor, weshalb auf die Darstellung der Analyse verzichtet wird.				
Ein Zielgelenk ist definiert als ein größeres Gelenk (z. B. Hüfte, Ellenbogen, Handgelenk, Schulter, Knie, Sprunggelenk), in das wiederholt Einblutungen mit einer Häufigkeit von drei oder mehr Blutungsepisoden in das gleiche Gelenk in einem zusammenhängenden 3-Monatszeitraum auftreten.				
Verschiedene Perioden der Wirksamkeitsbewertung eines Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen von B-YOND werden entsprechend der Zeiträume im jeweiligen Studienarm ausgewertet. Daher können Patienten in mehr als einen Behandlungsarm einbezogen worden sein.				
Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen.				
Die prozentualen Angaben beziehen sich auf Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum innerhalb der Subgruppe. Für einen Patienten im Studienarm mit personalisierter Prophylaxe liegt keine auswertbare Wirksamkeitsperiode vor.				
ABR: Annualisierte Blutungsrate; FAS: Full-Analysis-Set; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Wirksamkeitszeitraum innerhalb der Subgruppe; SD: Standardabweichung				

Auch in dieser Analyse zeigen sich deutlich höhere ABR für Patienten mit Bedarfsbehandlung im Vergleich zur Prophylaxe. Patienten ohne Zielgelenke zum Zeitpunkt des Screenings in der Studie B-LONG zeigen dabei tendenziell niedrigere ABR als Patienten, bei denen in B-LONG bereits mindestens ein Zielgelenk vorlag. Dennoch zeigen auch diese Patienten unter Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa im Median nur 3 – 4 Blutungsepisoden pro Jahr und damit eine insgesamt sehr niedrige Rate auf.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Tabelle 4-158: UE – Subgruppenanalyse nach Compliance der Tagebucheinträge in Studie B-YOND

	<b>Patienten aus Kids B-LONG</b>	<b>Patienten aus B-LONG</b>
<b>B-YOND, SAS</b>		
<b>Compliance der Tagebucheinträge &lt; 80 %</b>		
N	16	52
Patienten mit mind. einem UE n (%)	15 (93,8)	48 (92,3)
Patienten mit mind. einem SUE n (%)	5 (31,3)	18 (34,6)



	<b>Patienten aus Kids B-LONG</b>	<b>Patienten aus B-LONG</b>
Patienten, welche die Behandlung oder Studie auf Grund von UE abgebrochen haben, n (%)	0 (0)	1 (1,9)
<b>Compliance der Tagebucheinträge <math>\geq</math> 80 %</b>		
N	11	41
Patienten mit mind. einem UE n (%)	11 (100,0)	36 (87,8)
Patienten mit mind. einem SUE n (%)	0 (0)	13 (31,7)
Patienten, welche die Behandlung oder Studie auf Grund von UE abgebrochen haben, n (%)	0 (0)	0 (0)
<p>Die Compliance der Tagebucheinträge bezeichnet den Anteil der Einträge je Patient, die innerhalb von sieben Tagen nach der Behandlung erfasst wurden.</p> <p>Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gruppengröße der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>UE, die im Rahmen operativer Eingriffe oder deren Erholungsphase aufgetreten sind, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>N: Gruppengröße; n: Anzahl analysierter Ereignisse; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Im Rahmen von B-YOND wurden Subgruppenanalysen für die dargestellten Sicherheitsendpunkte durchgeführt, bei denen die Compliance der Tagebucheinträge des Patienten berücksichtigt wurde. Dabei liegen für die Gesamtraten für UE und Studien- bzw. Behandlungsabbruch auf Grund von UE keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen vor. Unterschiede zeigen sich in der Studie Kids B-LONG, da bei Patienten mit einer Compliance  $\geq$  80 % keine SUE erfasst wurden, während bei fünf Patienten (31,3 %) mit niedrigerer Compliance SUE dokumentiert wurden. Bei Patienten aus B-LONG ist kein solcher Effekt sichtbar, daher können – auch auf Grund der niedrigen Patientenzahlen – keine validen allgemeingültigen Rückschlüsse auf eine mögliche Effektmodifikation gezogen werden.

### **PUPs B-LONG**

Im Studienprotokoll wurden Analysen von Subgruppen mit Inhibitor (bei mindestens fünf Patienten mit Inhibitoren), begonnener Immun-Toleranz-Induktion sowie der Patienten mit Operationen präspezifiziert. Es wurde jedoch nur bei einem Patienten ein Inhibitor festgestellt, der die Studie im Anschluss auf Grund von UE abgebrochen hat. Auch wurden im Studienverlauf keine größeren Operationen bei den Patienten vorgenommen. Daher lagen bei Studienende entweder keine oder nur die Daten eines einzelnen Patienten in der jeweiligen Subgruppe vor. Im Rahmen der Studie PUPs B-LONG wurden daher keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.3.2.3.4 Ergebnisse aus Real-World-Beobachtungen – weitere Untersuchungen

Beim vorliegenden Dossier handelt es sich um eine Neubewertung von Eftrenonacog alfa nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze. Eftrenonacog alfa wurde durch die EMA bereits 2016 und durch die FDA 2014 zugelassen und war kurz darauf auf den jeweiligen Märkten verfügbar. Daher liegen, neben den im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnissen aus klinischen (Zulassungs-)Studien, auch zahlreiche Beobachtungen, Erfahrungen und Erhebungen aus dem klinischen Alltag, z. B. auf Basis von Registern oder der Daten von Behandlungszentren, vor. Dabei handelt es sich um nicht vergleichende und nicht randomisierte Erhebungen, weshalb diese den weiteren Untersuchungen zuzuordnen sind.

Im Rahmen der bereits dargestellten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Eftrenonacog alfa eine wirksame und sichere Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B ermöglicht. Diese Ergebnisse werden durch Real-World-Beobachtungen bestätigt, in denen übereinstimmend gezeigt wird, dass

- der Wechsel zur Behandlung mit Eftrenonacog alfa sicher ist, da keine Sicherheitssignale wie z. B. anaphylaktische Reaktionen berichtet werden und beobachtete UE mit den Erwartungswerten der allgemeinen Population von Patienten mit Hämophilie B übereinstimmen,
- Inhibitoren nur in seltenen Einzelfällen auftreten,
- die Wirksamkeitsergebnisse hinsichtlich Blutungsprävention, Adhärenz, körperlicher Aktivität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Pharmakokinetik und im Kontext von operativen Eingriffen mit den klinischen Studiendaten übereinstimmen,
- der Verbrauch von FIX mit Eftrenonacog alfa über die Zeit stabil oder im Vergleich zur früheren Behandlung mit SHL-FIX sogar verringert ist und
- Patienten mit nur einer – oder sogar weniger – Injektion(en) pro Woche einen hohen prophylaktischen Schutz vor Blutungen erreichen können.

Im Folgenden werden ausgewählte Real-World-Beobachtungen verschiedener Länder als supportive Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa dargestellt. Dabei liegt der Fokus auf Erhebungen mit Ergebnissen in patientenrelevanten Endpunkten und / oder hoher Patientenzahl.

Tabelle 4-159: Übersicht der ausgewählten, für Eftrenonacog alfa verfügbaren, Real-World-Untersuchungen

Autor	Region, aus der Patienten eingeschlossen wurden	Publikationsart	Quelle
PREVENT (NCT03055611)	Deutschland	Studienbericht der nicht-interventionellen Studie	[121]
Bidlingmaier et al. Heller et al.		Kongressbeiträge	[122-124]
B-SURE (NCT03655340)	Europa	Studienbericht der nicht-interventionellen Studie	[125]
Castet et al. Chambost et al.		Kongressbeiträge	[126-128]
Traets et al.	Europa	Kongressbeitrag & Research Letter	[23, 24]
O'Donovan et al.	Europa	Vollpublikation	[26]
Ferry et al.	Europa	Kongressbeitrag	[129]
Wall et al.	Europa	Kongressbeitrag	[25]
Holme et al.	Europa	Kongressbeitrag	[130]
Funding et al.	Europa	Vollpublikation	[131]
O'Donovan et al.	Europa	Vollpublikation	[132]
Wang et al.	Nordamerika	Vollpublikation	[133]
Shapiro et al.	Nordamerika	Vollpublikation	[27]
Sun et al.	Nordamerika	Vollpublikation	[5]
Malec et al.	Nordamerika	Kongressbeitrag & Vollpublikation	[9, 10]

## Ergebnisse aus Real-World-Beobachtungen

### *Real-World-Beobachtungen aus Deutschland*

In Deutschland wurde 2022 die nicht-interventionelle Studie PREVENT (NCT03055611) abgeschlossen, in der die Wirksamkeit einer prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Hämophilie B sowie Efmorocog alfa für Hämophilie A unter realen Bedingungen untersucht werden. Für diese Studie liegen Kongressbeiträge für die Daten der ersten Interimsanalyse [122, 123] sowie seit Ende 2022 der Studienbericht vor [121]. Die folgende Darstellung der Ergebnisse bezieht sich ausschließlich auf die Patienten mit Hämophilie B auf Basis des Studienberichts [121].

#### *Studiendesign*

Für die nicht-interventionelle Studie PREVENT wurden an 25 Studienzentren in Deutschland zwischen Mai 2017 und April 2022 insgesamt 49 Patienten mit Hämophilie B eingeschlossen. Zum Studieneinschluss mussten diese Patienten bereits mit FIX-Präparaten vorbehandelt sein und vor bzw. spätestens zum Studieneinschluss eine prophylaktische Behandlung mit

Eftrenonacog alfa beginnen. Zudem musste eine entsprechende Einverständniserklärung des Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten vorliegen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits Teilnehmer in anderen klinischen Studien waren, wurden ausgeschlossen. Untersucht wurde die prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa auf Basis des Behandlungsstandards, als Dosierungsempfehlung dienten die Angaben der Fachinformation: 50 UI/kg/Woche mit Dosisanpassung auf Basis des individuellen Ansprechens oder 100 UI/kg alle zehn Tage mit Anpassung des Intervalls auf Basis des individuellen Ansprechens (für Patienten unter 12 Jahren können kürzere Intervalle oder höhere Dosierungen notwendig sein) [1]. Grundsätzlich erfolgte die Verschreibung von Eftrenonacog alfa unabhängig von der Studienteilnahme. Sofern der Patient im Studienverlauf die prophylaktische Gabe von Eftrenonacog alfa aussetzte, wurde die Studie für diesen Patienten beendet.

Im Rahmen einer prospektiven Phase von 24 Monaten wurden in der Studie PREVENT klinische Daten sowie patientenberichtete Ergebnisse aus medizinischen Aufzeichnungen, Patiententagebüchern sowie der Patientenberichte zu Routinekontrollen erhoben. Weiterhin wurden SUE und zum Abbruch der Behandlung führende UE und SUE dokumentiert. Alle Erhebungen wurden im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Kontrolltermine und somit nach Rhythmus und Art der lokalen Standards durchgeführt. Diese Kontrolltermine konnten entsprechend sowohl innerhalb als auch außerhalb des Studienzentrums oder telefonisch stattfinden. Zusätzlich wurden retrospektive Daten für die vorherige Therapie mit FIX für bis zu zwölf Monate vor Beginn der Behandlung mit Eftrenonacog alfa auf Basis der vorhandenen medizinischen Aufzeichnungen und Patiententagebücher analysiert.

Erhobene Endpunkte umfassten die annualisierte Blutungsrate, erfasst mittels lokaler Standards, die annualisierte Injektionsfrequenz auf Basis der Verschreibungen sowie den aus der abgegebenen Menge der Faktorpräparate ermittelten, annualisierten Verbrauch. Weiterhin wurden die annualisierte Rate an Gelenkblutungen sowie Raten an Blutungen in Zielgelenke, jeweils auf Basis lokaler Standards, erhoben und die Veränderungen zwischen retrospektivem und prospektivem Beobachtungszeitraum ermittelt. Die verschriebene Dosis sowie Frequenz von Injektionen wurden ebenso erfasst wie Änderungen in einem dieser Parameter, zusätzlich wurde die Ursache für die Änderung mittels der Anmerkungen des Prüfarztes ausgewertet. Der Faktorverbrauch wurde auch im Kontext von Operationen betrachtet. Zusätzlich sollten die Prüfarzte die Zufriedenheit der Behandlung mit Eftrenonacog alfa auf einer 5-Punkteskala bewerten. Im Rahmen der Routinekontrollen waren die Patienten zudem angehalten verschiedene Fragebögen auszufüllen. Diese umfassten EQ-5D-5L, Hemophilia activities list (HAL) bzw. die kindgerechte Version PedHAL sowie eine 5-Punkteskala zur Zufriedenheit der Behandlung mit Eftrenonacog alfa. Weiterhin wurden Angaben zu gesundheitsökonomischen Aspekten, wie z. B. der Anzahl verpasster Arbeits- oder Schultage auf Grund der Hämophilie, von den Patienten erhoben.

#### *Demografie und Werte zu Studieneinschluss*

Insgesamt wurden 49 Patienten mit Hämophilie B in die Studie eingeschlossen. Zwei dieser Patienten begannen im Anschluss keine prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa und

wurden daher aus der Analysepopulation ausgeschlossen, die somit 47 Patienten umfasste. Von diesen schlossen 45 Patienten die Studie ab, zwei Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus (Tod bzw. Entscheidung des Prüfarztes). Im Median wurden die Patienten über 21 Monate beobachtet. Patienten waren im Mittel 28,2 Jahre alt (Min/Max: 2 – 78), wobei neun Patienten < 12 Jahre alt waren. 42 Patienten (89,4 % der Analysepopulation) litten an schwerer Hämophilie B, zwei Patienten (4,3 %) hatten bereits eine Historie zur Entwicklung von Inhibitoren gegen FIX. Bei einem dieser Patienten konnten die Inhibitoren ( $\geq 5$  B.E./ml) 74 Monate vor Studieneinschluss durch eine Immuntoleranzinduktion erfolgreich behandelt werden.

In den zwölf Monaten vor Studieneinschluss wurden für 27 Patienten (58,7 %) Blutungsepisoden dokumentiert, im Median ergab sich für die Studienpopulation eine annualisierte Blutungsrate von 1,0 in den zwölf Monaten vor Wechsel der Behandlung auf Eftrenonacog alfa (Mittelwert (SD): 3,2 (6,17), Min: 0, Max: 28,1). Dabei wurden bei 12/46 Patienten (26,1 %) traumatische Blutungen, bei 4/46 Patienten (8,7 %) spontane Blutungen und bei 23/46 Patienten (50 %) Gelenkblutungen dokumentiert. Bei 3/46 Patienten (6,5 %) lagen in den zwölf Monaten vor Beginn der Behandlung mit Eftrenonacog alfa insgesamt vier Zielgelenke vor.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag die im Median verschriebene Dosis Eftrenonacog alfa bei 41,7 I. E./kg/Woche bei im Median einer Injektion pro Woche. Die häufigsten angegebenen Gründe für einen Wechsel der Behandlung waren „reduzierte Injektionsfrequenz bei Erhalt des Schutzes vor Blutungen“ (34 Patienten, 77,3 %) sowie „Verbesserung des Schutzes vor Blutungen“ (10 Patienten, 22,7 %).

#### *Studienergebnisse im Rahmen der Beobachtungsphase über 24 Monate*

55,3 % der Patienten (n = 26) hatten im Studienverlauf keine Veränderung der Dosierung bzw. Applikationsfrequenz, bei 44,7 % der Patienten (n = 21) wurde die wöchentliche Dosis im Beobachtungszeitraum mindestens einmal angepasst (Erhöhung bei 20/21 Patienten, Reduktion bei 10/21 Patienten).

Im Rahmen der Beobachtungsphase von 24 Monaten wurden unter der Behandlung mit Eftrenonacog alfa im Median eine annualisierte Blutungsrate von 1,7 (IQR: 0; 4,6) beobachtet. Für 12/47 Patienten (25,5 %) wurden keine Blutungsereignisse dokumentiert. Im Median wurde dabei eine Injektion pro Woche verabreicht (annualisierte Injektionsfrequenz: 52,2, IQR: 52,2; 63,6). Der annualisierte Faktorverbrauch lag im Median bei 2.423,9 I. E./kg (IQR: 1.852,2; 3.490,7).

Im Median wurden während der Beobachtungsphase eine Rate von 0,6 (IQR: 0; 1,8) annualisierten Gelenkblutungen dokumentiert, 18/47 Patienten (38,3 %) berichteten von keinen Gelenkblutungen. Im Laufe der Studie lösten sich 3 der 4 zu Studieneinschluss vorhandenen Zielgelenke in 2 von 3 Patienten auf.

Für die durch die Patienten ausgefüllten Fragebögen EQ-5D-5L, HAL bzw. die kindgerechte Version PedHAL zeigen sich im Studienverlauf keine relevanten Änderungen. Insgesamt ist jedoch bereits zu Baseline eine hohe Lebensqualität/Aktivität mit nur geringen erkrankungs-

bedingten Einschränkungen gegeben. Auch im Kontext der gesundheitsökonomischen Parameter zeigten sich keine relevanten Änderungen.

Hinsichtlich der Zufriedenheit der Prüfarzte bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa ergab sich zu Baseline ein Mittelwert (SD) von 4,2 (0,7) von 5 möglichen Punkten (n = 31), der sich im Rahmen der halbjährlichen Befragungen nur unwesentlich änderte (MW (SD) nach zwölf Monaten: 4,0 (0,5), n = 30, nach 24 Monaten: 4,3 (0,6), n = 15). Somit lässt sich bei den Prüfarzten eine hohe Zufriedenheit bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa erkennen.

Diese Zufriedenheit lässt sich ebenfalls bei den betroffenen Patienten erkennen, deren Werte auf der 5-Punkte-Skala in einem vergleichbaren Bereich liegen. Zu Baseline werden 4,3 (SD: 0,9) von 5 möglichen Punkten erreicht (n = 27), die sich nach 12 (4,2 Punkte (SD: 1,0), n = 20) bzw. 24 Monaten (4,8 Punkte (SD: 0,4), n = 14) nur unwesentlich ändern. Insgesamt ist daher eine überwiegende Mehrheit der Ärzte und Patienten bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“.

Im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse wurden in Summe 19 SUE bei 9 Patienten, die mit Eftrenonacog alfa behandelt wurden, dokumentiert. Drei dieser SUE (PT: Kolonkarzinom, Ileus paralytisch und Septischer Schock) führten zum Tod eines Patienten. Keines der 19 SUE wurde vom Prüfarzt als mit Eftrenonacog alfa in Verbindung stehend eingestuft oder führte (Abgesehen vom verstorbenen Patienten) zum Abbruch der Behandlung mit Eftrenonacog alfa. Ebenfalls wurden keine Studienabbrüche auf Grund von nicht-schwerwiegenden UE dokumentiert und es traten keine Inhibitoren auf.

#### *Vergleich der prospektiven und retrospektiven Behandlungsphase*

Der Vergleich der prospektiven Behandlungsphase mit Eftrenonacog alfa über 24 Monate mit der retrospektiven Betrachtung der vorherigen FIX-Behandlungsphase über 12 Monate belegt die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa.

Im Median wurden 45,2 I. E./kg/Woche Eftrenonacog alfa verschrieben, beim zuvor verwendeten FIX-Präparat waren dies im Median: 51,3 I. E./kg/Woche. Auf Jahressicht wurden, gemessen auf Basis des abgegebenen FIX, mit Eftrenonacog alfa im Median 2.319,9 I. E./kg verbraucht, beim vorher verwendeten FIX lag dieser Wert bei 1.969,8 I. E./kg (mediane Änderung: 261,0 I. E./kg). Die mittleren annualisierten Blutungsraten beider Präparate waren vergleichbar (Eftrenonacog alfa: 3,0 (SD: 3,8); vorheriges Präparat: 3,2 (SD: 3,6); absolute Änderung: -0,2 (SD: 3,9). Die annualisierte Injektionsfrequenz konnte mit Eftrenonacog alfa etwa halbiert werden (Eftrenonacog alfa: 52,2; vorheriges Präparat: 104,4; absolute Änderung: -50,6).

#### *Zusammenfassung*

Zusammenfassend kann mit der nicht-interventionellen Studie PREVENT gezeigt werden, dass

- die Anwendung von Eftrenonacog alfa im klinischen Alltag in Deutschland eng den Empfehlungen der Fachinformation folgt und mit den Erfahrungen aus weiteren klinischen Studien übereinstimmt

- mit einer personalisierten Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa ein effektiver Schutz vor Blutungsereignissen bei niedriger Injektionsfrequenz erreicht werden kann
- die Behandlung mit Eftrenonacog alfa mit einem hohen Maß an Lebensqualität assoziiert ist; Aktivitäten des täglichen Lebens werden durch die Erkrankung nur in geringem Maße eingeschränkt
- das gute Sicherheitsprofil im klinischen Alltag mit den Erfahrungen aus früheren, pivotalen und nach Zulassung durchgeführten Studien und Erhebungen vergleichbar ist
- Eftrenonacog alfa eine sehr geringe Immunität aufweist; im Kontext der Studie wurde keine Entwicklung von Inhibitoren bei vorbehandelten Patienten beobachtet
- annualisierte Blutungsraten, verordnete Dosierung und Verbrauch von Eftrenonacog alfa im Vergleich zum vor Studienbeginn verwendeten FIX vergleichbar sind, während die Injektionsfrequenz durch Eftrenonacog alfa im Vergleich etwa halbiert werden konnte
- sich sowohl bei Patienten als auch bei Prüfern eine hohe bzw. sehr hohe Zufriedenheit bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa zeigt
- Eftrenonacog alfa auch in der klinischen Praxis eine wirksame, sichere und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten mit Hämophilie B darstellt, die in Deutschland heutzutage zum Therapiestandard gehört

### ***Real-World-Beobachtungen aus Europa – Studie B-SURE***

Aus Frankreich liegen seit kurzem die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie B-SURE (NCT03655340) vor, in der die Wirksamkeit einer prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Hämophilie B unter realen Bedingungen über 24 Monate untersucht wird [125, 127]. Die folgenden Angaben entstammen dem Studienbericht [125].

#### *Studiendesign*

Für diese Studie wurden an 21 Studienzentren in Frankreich zwischen September 2018 und März 2022 insgesamt 91 Patienten mit Hämophilie B eingeschlossen. Zum Studieneinschluss mussten diese Patienten bereits mit FIX-Präparaten vorbehandelt sein und vor bzw. spätestens zum Studieneinschluss eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa beginnen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits Teilnehmer in anderen klinischen Studien waren, wurden ausgeschlossen.

Untersucht wurde die Behandlung mit Eftrenonacog alfa auf Basis des lokalen Behandlungsstandards, als Dosierungsempfehlung dienten die Angaben der Fachinformation [1], grundsätzlich erfolgte die Verschreibung von Eftrenonacog alfa unabhängig von der Studienteilnahme. Die Patienten konnten Eftrenonacog alfa entweder im Rahmen einer Prophylaxe oder einer Bedarfsbehandlung erhalten. Im Rahmen einer prospektiven Phase von 24 Monaten wurden in der Studie B-SURE klinische Daten sowie patientenberichtete Ergebnisse aus medizinischen Aufzeichnungen, Patiententagebüchern sowie der Patienten-

berichte zu Routinekontrollen erhoben. Zusätzlich wurden retrospektive Daten für die vorherige Therapie mit FIX für bis zu sechs Monate vor Beginn der Behandlung mit Eftrenonacog alfa auf Basis der vorhandenen medizinischen Aufzeichnungen und Patiententagebücher analysiert. Zudem wurden SUE und zum Abbruch der Behandlung führende UE und SUE dokumentiert. Alle Erhebungen wurden im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Kontrolltermine und somit nach Rhythmus und Art der lokalen Standards durchgeführt.

Die analysierten Endpunkte umfassten die annualisierte Blutungsrate, die annualisierte Injektionsfrequenz sowie den annualisierten Verbrauch. Zusätzlich wurden, die annualisierte Rate an Gelenkblutungen, Informationen zu Zielgelenken und der Hemophilia Joint Health Score ermittelt. Die verschriebene Dosis sowie Frequenz von Injektionen wurden ebenso erfasst wie Änderungen in einem dieser Parameter, zusätzlich wurde die Ursache für die Änderung mittels der Anmerkungen des Prüfarztes ausgewertet. Der Faktorverbrauch wurde auch im Kontext von Operationen betrachtet. Für einige Endpunkte war zudem ein Vergleich zwischen prospektiver und retrospektiver Studienphase geplant. Zudem sollten die Prüfarzte die Zufriedenheit der Behandlung mit Eftrenonacog alfa auf einer 5-Punkteskala bewerten. Im Rahmen der Routinekontrollen waren die Patienten zudem angehalten verschiedene Fragebögen auszufüllen. Diese umfassten EQ-5D-5L, Hemophilia activities list (HAL) bzw. die kindgerechte Version PedHAL sowie eine 5-Punkteskala zur Zufriedenheit der Behandlung mit Eftrenonacog alfa.

#### *Demografie und Werte zu Studieneinschluss*

Insgesamt wurden 91 Patienten in die Studie B-SURE eingeschlossen, 92,3 % (n = 84) wurden dabei prophylaktisch und 7,7 % (n = 7) nach Bedarf mit Eftrenonacog alfa behandelt. Das mittlere Alter lag bei 33,3 Jahren (Prophylaxebehandlung, SD: 19,5 Jahre) bzw. 48,1 Jahren (Bedarfsbehandlung, SD: 22,6 Jahre). 30 prophylaktisch behandelte Patienten (35,7 %) waren < 18 Jahre alt (Bedarfsbehandlung: 1 Patient). Die Mehrheit der Patienten litt an einer schweren Form der Hämophilie B (76/84 prophylaktisch behandelte Patienten (90,5 %), 5/7 Patienten mit Bedarfsbehandlung (71,4 %)). Bei zehn Patienten (9/84 bzw. 1/7) lagen zu Studienbeginn Zielgelenke vor. Die Mehrheit der prophylaktisch mit Eftrenonacog alfa behandelten Patienten war auch vor Studieneinschluss bereits prophylaktisch mit einem anderen FIX-Präparat behandelt worden (76,2 %, n = 64), 16 Patienten (19,0 %) wurden nach Bedarf behandelt und vier Patienten (4,8 %) nutzten beide Varianten einer Behandlung. Die häufigsten angegebenen Gründe für einen Wechsel auf eine prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa waren „reduzierte Injektionsfrequenz bei Erhalt des Schutzes vor Blutungen“ (47,6 %) sowie „Schutz vor Blutungen“ (40,5 %). Im Median wurden prophylaktisch behandelte Patienten über 29,3 Monate nachverfolgt (Bedarfsbehandlung: 21,7 Monate), wobei im Median 20,9 Monate prospektiv betrachtet wurden (Bedarfsbehandlung: 21,7 Monate).

Für die Mehrheit der Patienten, die Eftrenonacog alfa als prophylaktische Behandlung nutzten wurde zu Studienbeginn eine Injektionsfrequenz von 7 Tagen (58/84 Patienten, 69,0 %) bzw. 10 Tagen (15 Patienten, 17,9 %) festgelegt. Bei 49 Patienten (58,3 %) wurde diese im Studienverlauf mindestens einmal angepasst. Von den Patienten mit Bedarfsbehandlung



wechselten vier Patienten (57,1 %) im Studienverlauf auf eine prophylaktische Therapie, während drei Patienten (42,9%) ihr Behandlungsschema nach Bedarf beibehielten.

### *Studienergebnisse*

Im Rahmen der Studie wurde bei Patienten nach einer früheren prophylaktischen Behandlung eine mediane annualisierte Blutungsrate bei Therapie mit Eftrenonacog alfa von 1,2 (IQR: 0,0; 2,5) dokumentiert (annualisierte Blutungsrate unter Eftrenonacog alfa nach früherer Bedarfsbehandlung: 1,0 (IQR:0,0; 1,6)). Diese wurde im Median mit 51,8 jährlichen Injektionen erreicht, wobei 2.732 I. E./kg/Jahr verbraucht wurden (Patienten mit früherer Bedarfsbehandlung: 27,9 Injektionen pro Jahr und 1.737 I. E./kg/Jahr). Im Vergleich mit der vorherigen, prophylaktischen Behandlung durch einen anderen FIX konnte bei Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa eine mittlere Veränderung von -1,1 Blutungen pro Jahr (SD: 4,4) erreicht werden.

Unter Patienten mit früherer prophylaktischer Behandlung wurden mit Eftrenonacog alfa im Median 0,4 Gelenkblutungen (IQR: 0,0; 1,1) pro Jahr dokumentiert (Patienten unter Eftrenonacog alfa mit früherer Bedarfsbehandlung: 0,8 (IQR: 0,0; 2,0)). Im Vergleich mit der vorherigen, prophylaktischen Behandlung durch einen anderen FIX konnte mit Eftrenonacog alfa eine mittlere Veränderung von -0,5 Gelenkblutungen pro Jahr (SD: 3,0) erreicht werden. Von den elf Zielgelenken zu Studienbeginn bei prophylaktisch behandelten Patienten wurden neun Zielgelenke aufgelöst, für die restlichen zwei Gelenke liegen keine Angaben zu Studienende vor.

Im Vergleich zur retrospektiv ausgewerteten, prophylaktischen Behandlung mit einem anderen FIX konnte durch Eftrenonacog alfa die annualisierte Injektionsfrequenz im Mittel um -38,2 Injektionen (SD: 28,2) gesenkt werden, während der Faktorverbrauch um -19,3 I. E./kg/Woche (SD: 32,5) reduziert wurde. Daraus ergibt sich eine Änderung des annualisierten Verbrauchs von -1.008 I. E./kg/Jahr durch Eftrenonacog alfa.

Für die durch die Patienten ausgefüllten Fragebögen EQ-5D-5L, HAL bzw. die kindgerechte Version PedHAL zeigen sich im Studienverlauf keine relevanten Änderungen. Insgesamt ist jedoch bereits zu Baseline eine hohe Lebensqualität/Aktivität mit nur geringen erkrankungsbedingten Einschränkungen gegeben. Eine Auswertung des Hemophilia Joint Health Score ist auf Grund niedriger Rücklaufquoten nicht sinnvoll möglich.

Die Prüfarzte stufen die Therapie mit Eftrenonacog alfa in der überwiegenden Mehrheit der prophylaktisch behandelten Patienten als sehr zufriedenstellend (45/84 Patienten, 53,6 %) oder zufriedenstellend (25/84 Patienten, 29,8 %) ein. Diese Einschätzung deckt sich mit der Wahrnehmung der Patienten, die in der Mehrheit bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa ebenfalls sehr zufrieden (35/84 Patienten, 41,7 %) bzw. zufrieden (30/84 Patienten, 35,7 %) waren.

Auch bei Bedarf mit Eftrenonacog alfa behandelte Patienten (N = 7) wiesen im Median niedrige Blutungsraten (2,5 pro Jahr) bzw. Gelenkblutungsraten (0,4 pro Jahr) auf, im Vergleich zur vorherigen Behandlung konnte die annualisierte Blutungsrate im Mittel um -2,9 Blutungen

(SD: 8,68) und -2,4 Gelenkblutungen (SD: 9,0) pro Jahr gesenkt werden. Auch hier war die Mehrheit der Prüfarzte bzw. Patienten bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa sehr zufrieden (je 28,6 %) bzw. zufrieden (42,9 % (Prüfarzte) bzw. 28,6 % (Patienten)).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 26,37 % aller Patienten (N = 91) dokumentiert, am häufigsten wurden dabei die PT „Sturz“, „Rektalblutung“, „Brustkorbschmerz“ und „Hämaturie“ bei je drei Patienten genannt. Zwei SUE (PT: „Faktor IX-Hemmung“ und „Überempfindlichkeit“) wurden vom Prüfarzt als mit Eftrenonacog alfa in Verbindung stehend eingestuft, beide wurden zeitgleich in einem einzelnen Patienten dokumentiert und führten zum dauerhaften Absetzen von Eftrenonacog alfa. Ein weiterer Patient brach die Studie auf Grund des PT „Arthralgie“ ab. Im Rahmen der Studie wurde ein UE mit Todesfolge (PT: „Akutes Lungenödem“) dokumentiert, dass jedoch aus Sicht des Prüfarztes nicht mit Eftrenonacog alfa in Verbindung stand.

#### *Zusammenfassung der Studie B-SURE*

Die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie B-SURE bestätigen das bekannte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Eftrenonacog alfa auch in der praktischen Anwendung. Es konnte gezeigt werden, dass

- die Anwendung von Eftrenonacog alfa im klinischen Alltag in Frankreich eng den Empfehlungen der Fachinformation folgt und mit den Erfahrungen aus weiteren klinischen Studien übereinstimmt
- durch eine Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa ein effektiver Schutz vor Blutungsereignissen bei niedriger Injektionsfrequenz und niedrigem Verbrauch erreicht werden kann
- niedrige Blutungsraten bei Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa unabhängig von der Art der vorherigen Behandlung erreicht werden können
- die annualisierten Blutungsraten, Injektionsfrequenz und Verbrauch durch Eftrenonacog alfa im Vergleich zum vor Studienbeginn prophylaktisch verwendeten FIX reduziert werden können
- das gute Sicherheitsprofil im klinischen Alltag mit den Erfahrungen aus früheren, pivotalen und nach Zulassung durchgeführten Studien und Erhebungen vergleichbar ist
- sich sowohl bei Patienten als auch bei Prüfarzten eine hohe bzw. sehr hohe Zufriedenheit bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa zeigt
- Eftrenonacog alfa auch in der klinischen Praxis eine wirksame, sichere und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten mit Hämophilie B darstellt, die in Deutschland heutzutage zum Therapiestandard gehört

### ***Weitere Real-World-Beobachtungen aus Europa***

Aus den Niederlanden liegen Ergebnisse einer Erhebung aus einem Zentrum (N = 15, davon 10 Erwachsene) vor, in dem Patienten über eine mediane Beobachtungszeit von 24 Monaten mit SHL-FIX-Präparaten behandelt und anschließend im Median 16 Monate nach Wechsel auf Eftrenonacog alfa beobachtet wurden [23, 24]. Dabei konnte die Injektionsfrequenz von im Median zwei Injektionen pro Woche bei 14 von 15 Patienten (93 %) reduziert werden; alle Patienten wurden nach Wechsel auf Eftrenonacog alfa mit einer Injektion pro Woche behandelt. Gleichzeitig sank der mittlere wöchentliche Verbrauch (hier berichtet für 14 Patienten) an FIX von 58,8 I. E./kg KG signifikant um 28 % auf 42,3 I. E./kg KG [23]. Die mediane ABR lag vor dem Wechsel bei 3,5 (IQR: 0,8 – 7,8) und nach dem Wechsel bei 2,5 (IQR: 0,3 – 3,6) [24]. Die annualisierte Rate an Spontanblutungen konnte im Median von 0,5 (IQR: 0,0 – 2,3) auf 0,0 (IQR: 0,0 – 0,5) reduziert werden [23].

In Irland wurden 2017 alle Patienten (N = 28) mit schwerer Hämophilie B von SHL-rFIX-Präparaten auf eine prophylaktische Behandlung mit Eftrenonacog alfa umgestellt [26]. Vor dem Wechsel nutzten 22 der 28 Patienten eine prophylaktische Therapie und 6 Patienten wurden nach Bedarf behandelt. Am Ende wurde eine Periode von zwei Jahren vor und nach Wechsel verglichen. Die ABR konnte durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa signifikant ( $p = 0,01$ ) von im Median 3,3 auf 1,8 gesenkt werden. Die drei Monate nach Wechsel gemessenen Talspiegel für Eftrenonacog alfa lagen bei wöchentlicher Behandlung im Median bei 9 % des Normalwertes (N = 14) und bei Injektion alle 14 Tage bei 6 % des Normalwertes (N = 4). Der wöchentliche Faktorverbrauch bei über die gesamte Studiendauer prophylaktisch behandelten Patienten sank von im Median 79 I. E./kg KG vor dem Wechsel um 28 % ( $p = 0,002$ ) auf 57 I. E./kg KG.

Ab Juni 2017 wurde Kindern in Irland, die keine Historie mit Inhibitoren und mindestens 50 ED mit ihrem bisherigen FIX-Präparat – bei 1 – 2 Injektionen pro Woche – hatten, ein Wechsel auf Eftrenonacog alfa angeboten [129]. Für die Analyse wurde der Zeitraum von einem Jahr vor und nach dem Wechsel (N = 7) auf Basis der elektronischen Aufzeichnungen der Patienten ausgewertet. Dabei konnte mit Eftrenonacog alfa eine verringerte Injektionsfrequenz erreicht werden, im Median konnte diese von 2 auf 1 Injektion pro Woche gesenkt werden. Gleichzeitig wurden keine unerwünschten Reaktionen oder Inhibitoren dokumentiert. Ebenso wollte keiner der Patienten auf das SHL-rFIX-Präparat zurückwechseln. Insgesamt wurde zudem eine Abnahme der auftretenden Blutungsepisoden registriert. Während im Jahr vor dem Wechsel auf Eftrenonacog alfa bei vier Kindern insgesamt acht Blutungsepisoden, davon eine spontane Episode und fünf Gelenkblutungen, registriert wurden traten im Jahr nach dem Wechsel nur noch fünf Blutungen bei drei Patienten auf, davon keine spontane Blutungsepisode und vier Gelenkblutungen.

In einer Analyse auf Basis der Haemtrack-Datenbank aus UK wurden 44 Patienten mit prophylaktischer Behandlung und Wechsel von SHL-rFIX auf Eftrenonacog alfa im Median über 59 Wochen vor bzw. 95 Wochen nach dem Wechselverfolgt und analysiert [25]. Dabei ermöglichte der Wechsel auf Eftrenonacog alfa den Patienten im Median eine Reduktion der Injektionshäufigkeit um 47 % auf nur eine einzelne Injektion Eftrenonacog alfa pro Woche.

Gleichzeitig konnte der Verbrauch an FIX von 61 I. E./kg KG/Woche um 38 % auf 43 I. E./kg KG/Woche gesenkt werden. Die mediane ABR sank von 3,2 Blutungsepisoden pro Jahr vor dem Wechsel zu Eftrenonacog alfa auf 1,8 Blutungsepisoden pro Jahr ( $p < 0,01$ ). Die ABR für Gelenkblutungen sank von 0,9 Blutungsepisoden pro Jahr vor dem Wechsel zu Eftrenonacog alfa auf 0,7 Blutungsepisoden pro Jahr. Für sechs Patienten mit einer ABR  $> 10$  („frequent bleeders“) vor dem Wechsel auf Eftrenonacog alfa konnte im Median eine Reduktion der ABR um 11 Blutungsepisoden pro Jahr erreicht werden.

Aus Norwegen werden Daten von elf Patienten berichtet, die mindestens ein Jahr vor und nach Wechsel auf Eftrenonacog alfa beobachtbar waren. Zudem werden Daten von Patienten im Rahmen einer Langzeitbeobachtung über 12, 24 und 36 Monate ( $N = 17, 16$  und  $12$ ) berichtet [130]. Auch hier wird durch den Wechsel eine deutliche Reduktion der wöchentlichen Behandlungen von im Median 2,5 (SHL-FIX) auf 0,7 Injektionen (Eftrenonacog alfa) sowie der medianen Dosis um 37 % von 42,3 IU/kg/Woche auf 25,6 IU/kg/Woche erreicht. Die ABR vor und nach Wechsel war dabei in vergleichbar (Median jeweils 0,0). Im Rahmen der Langzeitbeobachtung werden gleichbleibend niedrige ABR über bis zu drei Jahre Behandlung mit Eftrenonacog alfa berichtet. Dabei weisen 52,9 %, 75,0 % und 91,7 % der Patienten nach Beobachtung über 12, 24 bzw. 36 Monaten keine spontanen Blutungen auf.

Auf Basis einer retrospektiven Analyse der medizinischen Dokumentation verschiedener Zentren in Deutschland, Dänemark und UK wurden insgesamt 30 Patienten mit Hämophilie B beobachtet [131]. Dabei wurden mindestens sechs Monate der Behandlung mit dem vorherigen SHL-FIX-Produkt und bis zu zwei Jahre Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa berücksichtigt. 26 Patienten waren dabei älter als 12 Jahre und insgesamt 24 Patienten litten an einer schweren Hämophilie B. Die Mehrheit (80 %) der Patienten wurde vor dem Wechsel auf Eftrenonacog alfa bereits prophylaktisch mit SHL-FIX behandelt, wobei 20 dieser 24 Patienten zwei oder mehr Injektionen pro Woche benötigten. Die übrigen sechs Patienten wurden vorher nach Bedarf mit SHL-FIX behandelt. Durch den Wechsel von SHL-FIX auf die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa konnten die mittleren annualisierten Blutungsraten, bei Berücksichtigung aller Patienten, von 4,7 (SD: 6,3) auf 1,7 (SD: 2,3) und somit um ca. 64 % gesenkt werden. Für Patienten, die bereits vorab prophylaktisch behandelt wurden ( $n = 24$ ), konnte durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa (mittlere ABR: 1,5 (SD: 1,4)) im Vergleich zur vorherigen Behandlung (mittlere ABR: 3,3 (SD: 4,3)) eine Reduktion um ca. 55 % beobachtet werden. Auch die mittlere Rate an Gelenk- und Spontanblutungen konnte für alle Patienten durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa um jeweils ca. 75 % reduziert werden. Im Langzeitverlauf konnten 5 von 6 zum Start der Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa vorhandenen Zielgelenke aufgelöst werden. Je nach betrachtetem Zeitraum (0 – 6, 6 – 12, 12 – 18 und 18 – 24 Monate nach dem Wechsel auf Eftrenonacog alfa) wurden bei 37,5 – 65,2 % der Patienten überhaupt keine Blutungsereignisse und bei 79,2 – 94,1 % der Patienten keine Spontanblutungen beobachtet. Durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa konnte bei bereits prophylaktisch behandelten Patienten ( $n = 24$ ) zudem die Injektionsfrequenz auf eine Injektion pro Woche verringert werden, wobei gleichzeitig der Faktorverbrauch um 27,7 IU/kg/Woche (SD: 49,6 IU/kg/Woche) reduziert wurde.

***Real-World-Beobachtungen aus Nordamerika***

In den USA wurden im Rahmen einer Erhebung aus einem Zentrum 19 Patienten im Median über 245 Tage mit Eftrenonacog alfa behandelt [133]. Bei 63 % dieser Patienten traten im Beobachtungszeitraum nach dem Wechsel auf Eftrenonacog alfa keine Blutungen auf, eine Gelenkblutung wurde nur bei einem einzelnen Patienten dokumentiert. Die ABR sank durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa von 2,5 auf 0,82, ähnliches wurde auch für die annualisierte Rate an Gelenkblutungen beobachtet, die von 2,1 auf 0,37 fiel. Die Autoren berichten weiterhin keine mit dem Wechsel verbundenen Sicherheitsbedenken und keine Entwicklung von Inhibitoren. Für die Mehrheit der Patienten konnte die Injektionsfrequenz von zwei Injektionen pro Woche auf eine einzelne Injektion verringert werden, wobei der mediane wöchentliche Verbrauch an FIX signifikant von 100 I. E./kg KG auf 52 I. E./kg KG sank.

In sechs Zentren aus den USA wurden retrospektiv 64 Patienten analysiert, wobei der Zeitraum von einem Jahr vor Wechsel auf Eftrenonacog alfa und anschließend eine mediane Behandlungsdauer von 2,7 Jahren ausgewertet wurden [27]. Die ABR von Patienten mit schwerer Hämophilie B (N = 16) sank durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa signifikant ( $p = 0,046$ ) von im Median 4,5 auf 1,1 Blutungsepisoden pro Jahr. Vor dem Wechsel auf Eftrenonacog alfa lagen bei 19 Patienten in Summe 53 Zielgelenke vor, am Ende des Analysezeitraums hatten sich 17 Zielgelenke (32 %) durch die Behandlung mit Eftrenonacog alfa aufgelöst; bei 9 der ursprünglich 19 Patienten (47 %) lagen keine Zielgelenke mehr vor. Patienten wurden weiterhin nach dem Grund für den Wechsel auf Eftrenonacog alfa gefragt. Der am häufigsten (43,8 %,  $n = 28$ ) genannte Grund für den Wechsel war eine Reduzierung der Behandlungsbelastung. Bei etwa einem Drittel der Patienten (10 von 31) mit vorliegenden Daten konnte die Compliance der Behandlung durch Eftrenonacog alfa verbessert und bei 65 % der Patienten stabil gehalten werden. 26 von 32 auswertbaren Patienten (81 %) konnten ihr Dosierungsintervall im Vergleich zur vorherigen prophylaktischen Behandlung verlängern, die Mehrheit aller Patienten wurde am Ende der Untersuchungsperiode mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa pro Woche ( $n = 37$ ) oder alle 14 Tage ( $n = 11$ ) behandelt. Gleichzeitig konnte durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa der mediane wöchentliche FIX-Verbrauch von 116 I. E./kg KG (N = 32) signifikant um mehr als 50 % auf 50 I. E./kg KG (N = 54) gesenkt werden.

In Kanada wurden 32 Patienten (24 Erwachsene, 8 Kinder) vor und nach Wechsel von einem Präparat mit Standardhalbwertszeit auf Eftrenonacog alfa beobachtet [5]. Die dabei beobachtete ABR vor und nach dem Wechsel waren dabei sehr ähnlich, bei Kindern (N = 6) sank die ABR im Median von 1,0 auf 0,5, während die ABR bei Erwachsenen (N = 16) in etwa konstant blieb (3,5 vor Wechsel und 3,8 nach Wechsel). Die jährliche Rate an Gelenkblutungen bei Kindern (N = 3) lag zu beiden Zeitpunkten im Median bei 0, bei Erwachsenen sank diese durch den Wechsel von 1,0 auf 0,6. Die Anzahl der Patienten ohne Blutungsepisoden blieb sowohl bei Kindern (67 % vs. 67 %) als auch Erwachsenen (75 % vs. 72 %) konstant. Jedoch konnte die Anzahl wöchentlicher Injektionen im Median von 2,4 (Kinder) bzw. 2,0 (Erwachsene) durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa auf jeweils 1 Injektion gesenkt werden. Der jährliche, mediane FIX-Verbrauch sank bei Kindern (N = 5) von 3.925 I. E./kg KG auf 3.300 I. E./kg KG und bei Erwachsenen (N = 19) signifikant von 3.914 I. E./kg KG auf 3.326 I. E./kg KG

( $p = 0,0002$ ). Zudem wurden Ärzte gebeten bis zu drei Gründe für den Wechsel auf Eftrenonacog alfa aus einer vordefinierten Liste auszuwählen. Die häufigsten Gründe des Arztes für einen Wechsel auf Eftrenonacog alfa waren die Reduktion der Behandlungsbelastung (75 % bei Kindern und 67 % bei Erwachsenen) sowie die Patientenpräferenz (88 % und 54 %). Für Kinder wurde zudem die erhöhte Lebensqualität häufig (75 %) vom Arzt als Grund für den Wechsel angegeben (Erwachsene: 21 %).

Im Rahmen einer Analyse wurden ausgewählte Zentren in den USA und Kanada zu Behandlungserfahrungen mit EHL-rFIX befragt. Dabei sollte bewertet werden, ob bei den prophylaktisch mit EHL-rFIX behandelten Patienten spontane oder kleine traumatische Blutungen bei FIX-Aktivität  $> 10$  % des Normalwertes aufgetreten sind oder schwer kontrollierbare Blutungen dokumentiert wurden, die mit häufigeren Injektionen oder höheren Dosen EHL-rFIX behandelt werden mussten als erwartet [9, 10]. In den befragten Zentren ( $N = 6$ ) wurden insgesamt 90 Patienten mit Hämophilie B behandelt, von denen 67 (74 %) ein EHL-rFIX-Präparat nutzten. Unerwartete oder schwer kontrollierbare Blutungen wurden dabei unter Albutrepenonacog alfa bei 16 / 26 Patienten (62 %), unter Nonacog beta pegol bei 2 / 4 Patienten (50 %) und unter Eftrenonacog alfa bei 0 / 36 Patienten (0 %) berichtet. Diese Analyse belegt zum einen die gute Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Verhinderung von Blutungen im Vergleich zu anderen EHL-rFIX-Präparaten. Zum anderen zeigt die Erhebung auch, dass im Plasma gemessene Talspiegel von EHL-rFIX zwar mit niedrigen ABR korrelieren, die Verteilung des FIX im extravaskulären Raum aber ebenso eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Blutungen zu spielen scheint (siehe auch Modul 2). Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol erreichen auf Grund ihrer pharmakokinetisch Eigenschaften höhere Spiegel im Plasma, zeigen aber eine geringe extrazelluläre Verteilung. Im Gegensatz dazu verteilt sich Eftrenonacog alfa deutlich stärker im extravaskulären Raum<sup>29</sup> und zeigt dementsprechend niedrigere Plasmaspiegel. Dies liefert einen möglichen Hinweis, warum mit allen EHL-rFIX sehr niedrige Blutungsraten erreicht werden, obwohl sich die FIX-Plasmaspiegel vor der nächsten Injektion (Talspiegel) nach gleicher Dosis deutlich unterscheiden können. So wurden für alle EHL-rFIX vergleichbar niedrige Blutungsraten von im Median 0 – 3 Blutungen im Jahr berichtet, während sich die Talspiegel im Mittel zwischen 1 – 27 % des Normalwertes bewegten [12, 16, 17]. Für EHL-rFIX sollten FIX-Plasmaspiegel daher immer in Verbindung mit den beobachteten Blutungsraten betrachtet werden, da die reine Betrachtung von FIX-Plasmaspiegeln auf Grund des unterschiedlichen Verteilungsvolumens nicht bzw. nur schwer vergleichbar ist. Eftrenonacog alfa zeigt dabei die niedrigsten Plasmaspiegel, da es zu großen Teilen die Blutgefäße verlässt und an Kollagen IV im extravaskulären Raum binden kann [18-22].

---

<sup>29</sup> Das Verteilungsvolumen von Eftrenonacog alfa beträgt ca. 303 ml/kg KG, der geschätzte Wert für rFIX liegt bei ca. 225 ml/kg KG [11-13]. Für die beiden anderen EHL-rFIX, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol, werden Verteilungsvolumen von 102 ml/kg KG bzw. 47 ml/kg KG berichtet [14, 15].

## **Eftrenonacog alfa im perioperativen Management**

### ***Europa***

Im Rahmen einer Analyse wurde die medizinische Dokumentation eines Zentrums in Dublin hinsichtlich der Durchführung von größeren und kleineren operativen Eingriffen bei Patienten mit Hämophilie B ausgewertet, die in diesem Rahmen mit Eftrenonacog alfa behandelt worden sind [132]. Die Klassifikation der Schwere eines Eingriffs folgt dabei der internationalen WFH-Leitlinie [44]. Insgesamt wurden für 56 Patienten (mit allen Schweregraden der Hämophilie B) 11 größere und 131 kleinere Eingriffe ausgewertet. Am Tag einer größeren Operation wurden im Median 101 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa, im Rahmen von 1 – 3 Injektionen verabreicht. Bei neun Patienten wurde vor der Operation eine FIX-Aktivität von im Median 106 % des Normalwertes bestimmt, nach der Operation lag dieser bei 76 % des Normalwertes (N = 6). Zusätzlich wurde, basierend auf den Aufzeichnungen zum jeweiligen Eingriff, retrospektiv eine Einschätzung der postoperativen Hämostase in die Kategorien „Exzellent“, „Gut“, „Mittel-mäßig“, „Gering / keine“ vorgenommen. Die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa wurde im Kontext aller 11 größeren Eingriffe als „Exzellent“ oder „Gut“ eingeschätzt. Hinsichtlich kleinerer Eingriffe wurde die Mehrheit der Patienten mit einer prophylaktischen Injektion Eftrenonacog alfa am Tag des Eingriffs behandelt. Dabei traten in 95 % der Fälle keine hämostatischen Komplikationen auf. Zudem wurden keine thromboembolischen Ereignisse oder Inhibitoren berichtet. Diese Ergebnisse bestätigen daher die in den Studien gewonnenen Erkenntnisse, dass Eftrenonacog alfa auch im perioperativen Management wirksam und sicher ist.

Im Rahmen der Real-World-Studie B-SURE (NCT03655340) in Frankreich wurde auch die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa im perioperativen Management dokumentiert [125]. Eine ausführliche Beschreibung der Studie befindet sich weiter oben in diesem Abschnitt. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 16 größere Eingriffe bei 13 Patienten sowie 61 kleinere Eingriffe bei 32 Patienten erfasst, wobei die Mehrheit der Patienten jeweils prophylaktisch mit Eftrenonacog alfa behandelt wurde. Für kleine Eingriffe wurde dabei im Kontext der Operation im Median 1 Dosis Eftrenonacog alfa verabreicht. Das Management größerer Eingriffe erforderte im Median 18 Injektionen im Zeitraum vor, während und nach der Operation.

Insgesamt bestätigen sich damit die Ergebnisse der pivotalen Studien, Eftrenonacog alfa stellt auch im Kontext des perioperativen Managements eine sichere und wirksame Behandlungsoption dar.

### **Zusammenfassung der Real-World-Beobachtungen**

Insgesamt bestätigen die diversen Real-World-Beobachtungen aus Deutschland, Europa und Nordamerika die unter klinischen Studienbedingungen gewonnenen Ergebnisse zu Eftrenonacog alfa und spiegeln die hohe Bedeutung von Eftrenonacog alfa im deutschen Versorgungskontext wider. In Patientenbefragungen werden die Reduktion der Behandlungsbelastung bei gleichbleibendem Blutungsschutz, der Patientenwunsch sowie eine erhöhte Lebensqualität als häufigster Grund für die Umstellung von einem anderen Präparat auf Eftrenonacog alfa angegeben. Eftrenonacog alfa schützt bei prophylaktischer Behandlung

wirksam vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Der Vergleich vor und nach Wechsel auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa zeigt dabei unter realen Bedingungen häufig eine deutliche Reduktion der annualisierten Blutungsraten sowie spontanen Blutungsepisoden. Im Vergleich zum vorherigen Behandlungsregime (meist bestehend aus SHL-rFIX) wird im Regelfall eine deutlich geringere Dosis Eftrenonacog alfa zur prophylaktischen Behandlung benötigt, während das Dosierungsintervall verlängert werden kann. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur eine einzelne Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei vielfach auch Injektionsintervalle  $\geq 14$  Tagen erreicht werden können. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein positives Sicherheitsprofil mit guter Verträglichkeit, ohne ungewöhnliche Signale und nahezu ohne Entwicklung von Inhibitoren, sowie eine hohe Anwendungssicherheit auf.

Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa wird im klinischen Alltag in Deutschland durch den beträchtlichen Versorgungsanteil sowohl innerhalb der Klasse der EHL-rFIX als auch im Kontext der insgesamt abgegebenen Menge FIX deutlich. Das Ziel der Entwicklung von Eftrenonacog alfa, Patienten mit Hämophilie B ein Präparat zur Verfügung stellen zu können, welches bei längeren Dosierungsintervallen und oftmals geringerem Verbrauch einen äquivalenten oder sogar besseren Schutz vor Blutungsereignissen gewährt als SHL-FIX-Präparate, wurde eindeutig erreicht. Durch die längeren Dosierungsintervalle kann zudem die Behandlungsbelastung der Patienten gesenkt werden. Eftrenonacog alfa leistet daher einen wichtigen Beitrag zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.

#### **4.3.2.3.5 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).*

##### **B-LONG (NCT01027364, 998HB102)**

- Studienbericht: [97]
- Studienprotokoll: [134]
- Studienregistereinträge: [83-85]
- Publikation: [7, 12, 98-107]

##### **Kids B-LONG (NCT01440946, 9HB02PED)**

- Studienbericht: [110]
- Studienprotokoll: [135]
- Studienregistereinträge: [86-88]



- Publikation: [100, 106, 111]

**B-YOND (NCT01425723, 9HB01EXT)**

- Studienbericht: [112]
- Studienprotokoll: [136]
- Studienregistereinträge: [89-91]
- Publikation: [99, 106, 107, 113]

**PUPs B-LONG (NCT02234310, 998HB303)**

- Studienbericht: [114]
- Studienprotokoll: [137]
- Studienregistereinträge: [92-94]
- Publikation: [115, 116]

## Ergebnisse aus Real-World-Beobachtungen

Tabelle 4-160: Übersicht der ausgewählten, für Eftrenonacog alfa verfügbaren, Real-World-Untersuchungen

Autor	Region, aus der Patienten eingeschlossen wurden	Publikationsart	Quelle
PREVENT (NCT03055611)	Deutschland	Studienbericht der nicht-interventionellen Studie	[121]
Bidlingmaier et al. Heller et al.		Kongressbeiträge	[122-124]
B-SURE (NCT03655340)	Europa	Studienbericht der nicht-interventionellen Studie	[125]
Castet et al. Chambost et al.		Kongressbeiträge	[126-128]
Traets et al.	Europa	Kongressbeitrag & Research Letter	[23, 24]
O'Donovan et al.	Europa	Vollpublikation	[26]
Ferry et al.	Europa	Kongressbeitrag	[129]
Wall et al.	Europa	Kongressbeitrag	[25]
Holme et al.	Europa	Kongressbeitrag	[130]
Funding et al.	Europa	Vollpublikation	[131]
O'Donovan et al.	Europa	Vollpublikation	[132]
Wang et al.	Nordamerika	Vollpublikation	[133]
Shapiro et al.	Nordamerika	Vollpublikation	[27]
Sun et al.	Nordamerika	Vollpublikation	[5]
Malec et al.	Nordamerika	Kongressbeitrag & Vollpublikation	[9, 10]

## 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.*

Basierend auf den in der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) verankerten Kriterien sind die in diesem Dossier für Eftrenonacog alfa vorgelegten, nicht vergleichenden und nicht randomisierten Studien der Evidenzstufe IV („Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“) zuzuordnen. Somit sind die Ergebnisse in diesem vorliegenden Dossier als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

Im Anwendungsgebiet Hämophilie B lässt sich der medizinische Nutzen von FIX-Präparaten auch mit nicht randomisierten und nicht vergleichenden Studien belegen. Dies liegt darin begründet, dass bei der Substitutionstherapie der Hämophilie B die eingesetzten FIX-Präparate genauso wirken wie das native FIX-Protein. Dass eine Kontrolle der Hämostase durch eine solche Substitution mit FIX-Präparaten bei den Patienten möglich ist, ist durch Jahrzehnte medizinischer Anwendung bestätigt. Es ist damit bekannt, wie ein optimales Ansprechen auf die Therapie aussieht, was sich in der Auswahl und der Operationalisierung relevanter Endpunkte widerspiegelt. Dementsprechend können für Endpunkte wie ABR, Ansprechen auf die Behandlung und der Wirksamkeit im perioperativen Management auch aus nicht vergleichenden Studien Belege für den medizinischen Nutzen abgeleitet werden. Entsprechend sind die von der EMA geforderten Zulassungsstudien für FIX-Präparate konzipiert [2-4].

Trotz des als hoch einzuschätzenden Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studien daher mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

#### **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.*

### **Evidenzlage für Eftrenonacog alfa**

Die European Medicines Agency hat eine eigene Leitlinie zur klinischen Prüfung von FIX-Präparaten veröffentlicht, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis neuer Präparate bei minimalem Risiko für an Studien teilnehmenden Patienten nachzuweisen [3, 4]. Das Studienprogramm für die Zulassung von Eftrenonacog alfa wurde genau nach in dieser Leitlinie definierten Vorgaben durchgeführt. Somit liegt mit den im vorliegenden Dossier dargestellten vier nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien die beste verfügbare Evidenz zur Bewertung von Eftrenonacog alfa vor, die in einem – in Einklang mit den regulatorischen Anforderungen stehenden – umfangreichen Studienprogramm gewonnen wurde. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In der Gesamtschau dieser Evidenz ist die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

### **Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa**

Eftrenonacog alfa ist indiziert für die Therapie und Behandlung bei Patienten mit Hämophilie B. Betroffene weisen eine Störung des Gerinnungssystems auf und erleiden infolge Blutungsereignisse, welche langfristig die Gelenkgesundheit beeinträchtigen und tödlich verlaufen können. Die Verhinderung von Blutungsereignissen stellt das oberste Behandlungsziel in dieser Indikation dar. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Studien zeigen den exzellenten Schutz der Patienten vor Blutungsereignissen, gerade in den sehr kritischen Körperbereichen, den Gelenken, durch die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa.

Die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa liegt dabei im Bereich von 66,5 – 82,2 Stunden. Daher ermöglicht Eftrenonacog alfa Patienten eine effektive prophylaktische Behandlung mit einem hohen Schutz vor Blutungen bei nur einer Injektion alle 7 – 10 Tage. Vielfach konnten Injektionsintervalle  $\geq 14$  Tagen erreicht werden. Im Vergleich zu SHL-rFIX bzw. pdFIX kann die Anzahl der notwendigen Injektionen dadurch im Regelfall um 50 % gesenkt werden. Es zeigt sich weiterhin, dass im Plasma gemessene Talspiegel von EHL-rFIX zwar mit niedrigen Blutungsraten korrelieren, die Verteilung des FIX im extravaskulären Raum aber ebenso eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Blutungen zu spielen scheint. Dies liefert einen möglichen Hinweis, warum mit allen EHL-rFIX sehr niedrige Blutungsraten erreicht werden, obwohl sich die Talspiegel nach gleicher Dosis deutlich unterscheiden können. FIX-Plasmaspiegel sollten daher immer in Verbindung mit den beobachteten Blutungsraten betrachtet werden, da die reine Betrachtung von FIX-Plasmaspiegeln auf Grund des unterschiedlichen Verteilungsvolumens nicht bzw. nur schwer vergleichbar ist. Eftrenonacog alfa zeigt dabei die niedrigsten Plasmaspiegel, da es zu großen Teilen die Blutgefäße verlässt und an Kollagen IV im extravaskulären Raum binden kann.

Während der prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa traten im Rahmen verschiedener Therapieregime über alle Studien hinweg nur wenige Blutungen auf. Insbesondere spontane Blutungen können durch Eftrenonacog alfa effektiv verhindert werden. Zudem schützt Eftrenonacog alfa wirksam die Gelenke der Patienten mit Hämophilie B vor

Blutungen und somit langfristig vor hämophiler Arthropathie. Weiterhin zeigt Eftrenonacog alfa nach Einschätzung der Patienten in der überwiegenden Mehrheit der Injektionen ein „Exzellentes“ oder „Gutes“ Ansprechen zur Behandlung einer akuten Blutungsepisode. Dies ist konsistent mit der Beobachtung, dass die meisten Blutungsepisoden mit einer einzelnen Injektion behandelt werden konnten. Somit stoppt Eftrenonacog alfa auftretende Blutungen schnell und zuverlässig. Dies wird auch im Kontext des perioperativen Managements verdeutlicht.

Eftrenonacog alfa kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere in Hinblick auf körperliche Aktivitäten über lange Zeiträume verbessern bzw. auf hohem Level erhalten. Demnach kann Eftrenonacog alfa einen wichtigen Beitrag leisten, die Erkrankung zu kontrollieren sowie die Behandlungsbelastung zu reduzieren und Patienten so einen weitgehend normalen Alltag zu ermöglichen. Durch eine im Regelfall um mindestens 50 % verringerte Anzahl notwendiger Injektionen kann mit Eftrenonacog alfa zudem die Behandlungsbelastung des Patienten gesenkt und eine einfachere, aber dennoch wirksame, prophylaktische Therapie der Hämophilie B besser in den Alltag des Patienten integriert werden.

Konsistente Daten aus klinischen Studien und klinischer Praxis verdeutlichen das positive Sicherheitsprofil und die sehr hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa auch im Kontext der langfristigen und dauerhaften prophylaktischen Substitution von FIX. So traten im Rahmen der Studien nur bei einem einzelnen Patienten Inhibitoren auf und auch in zahlreichen Real-World-Beobachtungen wurden nur wenige Einzelfälle bekannt.

Seit der Zulassung 2016 durch die EMA bzw. 2014 durch die FDA hat sich Eftrenonacog alfa weltweit in der Versorgung etabliert, daher konnten die Ergebnisse der Studien auch im Rahmen diverser Real-World-Beobachtungen und intraindividuelle Vergleiche vor und nach einem Wechsel auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bestätigt werden. Auch hier profitieren Patienten bei einer prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa von langfristig niedrigeren Blutungsraten, verlängerten Dosierungsintervallen bei einem zumeist niedrigeren FIX-Verbrauch sowie von einer verringerten Behandlungsbelastung durch weniger notwendige Injektionen. Zudem konnte das Sicherheitsprofil von Eftrenonacog alfa bestätigt werden. Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa wird im klinischen Alltag in Deutschland durch den beträchtlichen Versorgungsanteil sowohl innerhalb der Klasse der EHL-rFIX als auch im Kontext der insgesamt abgegebenen Menge FIX deutlich.

### **Nutzen und Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa**

Im vorliegenden Dossier werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa durch die Darstellung der besten verfügbaren Evidenz in Form der Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG gezeigt und mit Real-World-Beobachtungen untermauert. Ein direkter oder indirekter Vergleich von Eftrenonacog alfa gegenüber rekombinanten FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Daher kann der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit – auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht belegt werden.

Auf Seiten des medizinischen Nutzens schützt Eftrenonacog alfa wirksam vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein gutes Sicherheitsprofil auf, ohne ungewöhnliche Signale und fast ohne Berichte der Entwicklung von Inhibitoren sowie einer hohen Anwendungssicherheit. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur eine Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei auch Injektionsintervalle  $\geq 14$  Tagen möglich sind. Im Vergleich zu SHL-rFIX-Präparaten wird dabei zumeist eine deutlich geringere Dosis FIX zur prophylaktischen Behandlung benötigt. Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa im klinischen Alltag wird durch den hohen Versorgungsanteil in Deutschland deutlich. Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zu SHL-FIX-Präparaten. Gegenüber Faktor-IX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit, die aufgrund der verfügbaren, klar überlegenen Halbwertszeit-verlängerten Therapieoptionen heutzutage nicht mehr als zVT anzusehen sind, liegt in der Gesamtschau aller Evidenz ein deutlicher Vorteil vor, der einen Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa von nicht quantifizierbarem Ausmaß rechtfertigt.

#### 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 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B. ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden	Zusatznutzen nicht belegt <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Gegenüber der zVT aus EHL-rFIX. Im Vergleich zu Faktor-IX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit, die aufgrund der verfügbaren, klar überlegenen Halbwertszeit-verlängerten Therapieoptionen heutzutage <u>nicht</u> mehr als zVT anzusehen sind, liegt in der Gesamtschau aller Evidenz ein deutlicher Vorteil vor, der einen Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa von nicht quantifizierbarem Ausmaß rechtfertigt.	

Mit den im vorliegenden Dossier dargestellten vier nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG) wird die beste verfügbare Evidenz zur Bewertung von Eftrenonacog alfa dargestellt, die in einem, in Einklang mit den regulatorischen Anforderungen stehenden, umfangreichen Studienprogramm gewonnen wurde. Zudem werden vorliegende Real-World-Beobachtungen deskriptiv

beschrieben. In der Gesamtschau dieser Evidenz ist die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

Ein direkter oder indirekter Vergleich von Eftrenonacog alfa gegenüber rekombinanten FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Daher kann der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit – auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht belegt werden.

Auf Seiten des medizinischen Nutzens schützt Eftrenonacog alfa wirksam vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein gutes Sicherheitsprofil auf, ohne ungewöhnliche Signale und fast ohne Berichte der Entwicklung von Inhibitoren sowie einer hohen Anwendungssicherheit. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur eine Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei auch Injektionsintervalle  $\geq 14$  Tagen möglich sind. Im Vergleich zu SHL-rFIX-Präparaten wird dabei zumeist eine deutlich geringere Dosis FIX zur prophylaktischen Behandlung benötigt. Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa im klinischen Alltag wird durch den hohen Versorgungsanteil in Deutschland deutlich. Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zu SHL-FIX-Präparaten. Gegenüber Faktor-IX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit, die aufgrund der verfügbaren, klar überlegenen Halbwertszeit-verlängerten Therapieoptionen heutzutage nicht mehr als zVT anzusehen sind, liegt in der Gesamtschau aller Evidenz ein deutlicher Vorteil vor, der einen Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa von nicht quantifizierbarem Ausmaß rechtfertigt.

#### **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.*

Indirekte Vergleiche auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien konnten nicht durchgeführt werden, da über die systematische Informationsbeschaffung keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnten.

##### **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.*

### **Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien**

Nicht zutreffend.

Über die systematische Informationsbeschaffung konnten keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

### **Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen**

Zur Identifikation von Studien zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B wurden die Studien des pharmazeutischen Unternehmens dargestellt und systematische bibliografische Literaturrecherchen sowie die Recherche in Studienregistern durchgeführt. Vergleichende Studien mit Eftrenonacog alfa konnten nicht identifiziert werden.

Die beste verfügbare Evidenz zur Bewertung von Eftrenonacog alfa im Rahmen des vorliegenden Dossiers stellen daher die in Abschnitt 4.3.2.3.1 identifizierten, nicht randomisierten und nicht vergleichenden Studien dar. Daher kann jede Diskussion des medizinischen Nutzens / Zusatznutzens nur auf Basis weiterer Unterlagen erfolgen.

Dabei handelt es sich bei der klinischen Bewertung von einem neuen FIX-Präparat um einen besonders gelagerten Fall, bei dem die eigentlich bekannte Wirksamkeit in klinischen Studien verifiziert wird. Gleichzeitig handelt es sich bei der Hämophilie B um eine seltene Erkrankung. Eftrenonacog alfa besitzt den Status des Orphan Drug, die Anzahl betroffener Patienten ist also gering. Die EMA hat daher eine eigene Leitlinie zur klinischen Prüfung von FIX-Präparaten veröffentlicht, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis neuer Präparate bei minimalem Risiko für an Studien teilnehmenden Patienten nachzuweisen [3, 4].

Das Studienprogramm für die Zulassung von Eftrenonacog alfa wurde genau nach in dieser Leitlinie definierten Vorgaben durchgeführt. Das vorgeschriebene Studienkonzept folgt dabei einem Stufenverfahren. So wurden Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa zunächst an PTP > 12 Jahren untersucht (Studie B-LONG), bevor die Studie für jüngere PTP (6 – 11 Jahre und < 6 Jahre, Kids B-LONG) begonnen wurde. Erst im letzten Schritt wurde die Studie für PUP (PUPs B-LONG) durchgeführt. Parallel wurden Langzeitsicherheit und -wirksamkeit in einer Extensionsstudie (B-YOND) untersucht.

In der aktuellen Überarbeitung der EMA-Leitlinie [4] entfällt sogar die Notwendigkeit eigenständiger Studien an PUP. Als Begründung wird dabei die Vielzahl der therapeutischen Präparate in der Entwicklung in Kombination mit der Seltenheit der Erkrankung genannt, wonach Studien mit aussagekräftiger Anzahl an PUP nicht innerhalb eines angemessenen



Zeitraums möglich scheinen<sup>30</sup>. Stattdessen sollen Daten von PUP durch Meldung und Beobachtung über Register gesammelt werden.

Zusammenfassend liegen mit den im vorliegenden Dossier dargestellten vier nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien die beste verfügbare Evidenz zur Bewertung von Eftrenonacog alfa vor, die in einem, in Einklang mit den regulatorischen Anforderungen stehenden, umfangreichen Studienprogramm gewonnen wurde. In der Gesamtschau dieser Evidenz ist die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

Die Einführung von Eftrenonacog alfa als FIX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit deckt einen wichtigen Bedarf in der Behandlung der Hämophilie B. Ziel der Entwicklung von Eftrenonacog alfa war, den Patienten mit Hämophilie B ein Präparat zur Verfügung stellen zu können, das bei längeren Dosierungsintervallen einen äquivalenten oder sogar besseren Schutz vor Blutungsereignissen gewährt als kürzer wirksame Präparate.

#### **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<sup>31</sup>, Molenberghs 2010<sup>32</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

---

<sup>30</sup> “The concurrent development of many therapeutic products for haemophilia treatment decreases the availability of previously untreated patients for CTs, suggesting that informative studies performed in a meaningful number of PUPs will not be feasible in a timely manner. Therefore, formal PUP studies are not required” [4]

<sup>31</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>32</sup> 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.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>33</sup>) 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<sup>34</sup>) 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.*

Obwohl die Pharmakokinetik wertvolle Hinweise über die Äquivalenz zweier Präparate gibt und aus diesem Grund auch für die EMA wesentlich sind, um die Wirksamkeit eines FIX-Präparates einzuschätzen [3, 4], sind die Parameter nicht formal als Surrogatendpunkte validiert, die eine direkte Quantifizierung des medizinischen Effektes auf klinische Endpunkte zulassen.

Eine Surrogatvalidierung in dem Sinne, dass ein bestimmter Wert eines PK-Parameters mit einem bestimmten Wirksamkeitseffekt korreliert wird, kann es für die Substitutionstherapie mit

---

<sup>33</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>34</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

FIX-Präparaten nicht geben. Sowohl die Pharmakokinetik als auch die individuelle Blutungsneigung bei gegebener FIX-Restaktivität zeigen interindividuell starke Schwankungen, dazu kommen weitere patientenindividuelle Faktoren, wie Compliance und allgemeine körperliche Aktivität. Daher gibt es zwar Dosierungsempfehlungen, die Therapie wird letztendlich jedoch individuell auf den Patienten angepasst.

Jedoch kann über die PK-Profile ein Eindruck gewonnen werden, wie sich ein spezielles FIX- Präparat auch im Vergleich mit anderen Präparaten verhält. Für ein abgerundetes Bild zur Einschätzung und Bewertung eines Gerinnungsfaktorpräparats ist die Darstellung der pharmakokinetischen Eigenschaften daher zwingend notwendig. Die klinische Wirksamkeit muss immer anhand klinischer Endpunkte wie Blutungsrate, Ansprechen auf die Behandlung und Wirksamkeit der operativen Prophylaxe bewertet werden. Dies entspricht dem Vorgehen im vorliegenden Dossier und stellt einen adäquaten Umgang mit Surrogatparametern dar.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - First version. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products_en.pdf).
3. European Medicines Agency (2015): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - Revision 1. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1_en.pdf).
4. European Medicines Agency (2018): Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - Draft Version, Revision 2. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf).
5. Sun HL, Yang M, Poon MC, Lee A, Robinson KS, Sholzberg M, et al. (2021): Factor product utilization and health outcomes in patients with haemophilia A and B on extended half-life concentrates: A Canadian observational study of real-world outcomes. *Haemophilia*; 27(5):751-9.
6. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, et al. (2015): Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia*; 21(5):578-84.
7. Astermark J, Hermans C, Ezzalfani M, Aballea S, Santagostino E, Hakimi Z, et al. (2022): rFIXFc prophylaxis improves pain and levels of physical activity in haemophilia

- B: Post hoc analysis of B-LONG using haemophilia-specific quality of life questionnaires. *Haemophilia*; 28(1):18-26.
8. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. (2001): Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*; 85(3):560.
  9. Malec LM, Croteau SE, Callaghan M, Matino D, Friedman KD, Sidonio RF (2019): Spontaneous Bleeding and Poor Bleeding Response with Extended Half-Life Factor IX Products: A Survey of Select US and Canadian Hemophilia Treatment Centers. *Blood*; 134(Supplement\_1):2407-.
  10. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF, Jr. (2020): Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: A survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*; 26(3):e128-e9.
  11. European Medicinal Agency (2016): European public assessment report (EPAR) Alprolix; Procedure No. EMEA/H/C/004142/0000. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004142/WC500207016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf).
  12. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. (2013): Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*; 369(24):2313-23.
  13. Pfizer Europe MA EEIG (1997): BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  14. Novo Nordisk A/S (2017): Refixia®; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  15. European Medicinal Agency (2016): European public assessment report (EPAR) Idelvion; Procedure No. EMEA/H/C/003955/0000. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idelvion-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idelvion-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  16. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. (2014): Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*; 124(26):3880-6.
  17. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. (2016): Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*; 127(14):1761-9.
  18. Herrmann S, Doerr B, May F, Kuehnemuth B, Cherpokova D, Herzog E, et al. (2020): Tissue distribution of rIX-FP after intravenous application to rodents. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 18(12):3194-202.
  19. Pestel S, Peil H, Knoll Machado S, Claar P, Raquet E, Ponnuswamy P, et al. (2021): Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant FIX Variants in the FIX Knockout Mouse Tail Clip Bleeding Model. *Blood*; 138(Supplement 1):3180-.
  20. Nazeef M, Sheehan JP (2016): New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*; 7:27-38.
  21. Cooley B, Funkhouser W, Monroe D, Ezzell A, Mann DM, Lin FC, et al. (2016): Prophylactic efficacy of BeneFIX vs Alprolix in hemophilia B mice. *Blood*; 128(2):286-92.

22. Feng D, Stafford KA, Broze GJ, Stafford DW (2013): Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 11(12):2176-8.
23. Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk P, van Galen KPM, Kremer Hovinga I, et al. (2019): Transition from Standard Half-life to Extended Half-life Products in Patients with Haemophilia A and B: A Single Center Experience (PB1442). XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Melbourne, Australia. p. 443-4.
24. Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk PR, Kremer Hovinga ICL, van Vulpen LFD, et al. (2020): Real-Life Pharmacokinetics of rFVIII-Fc and rFIX-Fc. *TH Open*; 4(4):e362-e4.
25. Wall C, Scott M, Hay CR, Collins PW, Xiang H, Shapiro S, et al. (2020): A within-patient comparison of efficacy and outcome of recombinant FIX and FIXFc in haemophilia B in the UK - P074. 13th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); The Hague, Netherlands. p. 63-4.
26. O'Donovan M, Bergin C, Quinn E, Singleton E, Roche S, Benson J, et al. (2021): Real-world outcomes with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) prophylaxis: Longitudinal follow-up in a national adult cohort. *Haemophilia*; 27(4):618-25.
27. Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, Escobar M, Tsao E, Barnowski C, et al. (2020): Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia*; 26(6):975-83.
28. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ (2003): Haemophilias A and B. *Lancet*; 361(9371):1801-9.
29. Olivieri M, Bindlingmaier C, Kurnik K (2014): Plasmatische Hämostasestörungen. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag, 9. überarbeitete und erweiterte Auflage; 483-90.
30. Franchini M, Mannucci PM (2012): Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*; 7:24.
31. Booth J, Oladapo A, Walsh S, O'Hara J, Carroll L, Garcia Diego DA, et al. (2018): Real-world comparative analysis of bleeding complications and health-related quality of life in patients with haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia*; 24(5):e322-e7.
32. Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, Sidonio R, Kessler CM, Clark DB, et al. (2018): Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers-Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. *Eur J Haematol*; 100(6):592-602.
33. Carvalhosa AM, Henrard S, Lambert C, Hermans C (2014): Physical and mental quality of life in adult patients with haemophilia in Belgium: the impact of financial issues. *Haemophilia*; 20(4):479-85.
34. Cassis FR, Querol F, Forsyth A, Iorio A, Hero International Advisory Board (2012): Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia*; 18(3):e101-14.
35. Tallen G (2014): Hämophilie A und B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.kinderblutkrankheiten.de/sites/kinderkrebsinfo/kinderblutkrankheiten/content/e97222/e96985/e131139/e131350/HmophilieAB.pdf>.
36. Oldenburg J, Barthels M (2008): Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*; 28:335-47.

37. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 - Turoctocog alfa; Verfahrensnummer D-092. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03\\_AM-RL-XII\\_Turoctocog%20alfa\\_2014-01-15-D-092\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf).
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 - Simoctocog alfa; Verfahrensnummer D-140. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07\\_AM-RL-XII\\_Simoctocog%20alfa\\_2014-11-15-D-140\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf).
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Albutrepenonacog alfa; Verfahrensnummer D-227. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4075/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_D-227\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4075/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_TrG.pdf).
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (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; Verfahrensnummer D-233. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Eftrenonacog-alfa\\_D-233\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf).
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): 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 - Nonacog beta pegol; Verfahrensnummer D-322. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4940/2018-04-19\\_AM-RL-XII\\_Nonacog-beta-pegol\\_D-322\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4940/2018-04-19_AM-RL-XII_Nonacog-beta-pegol_D-322_TrG.pdf).
43. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A (2003): Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*; 121(1):21-35.
44. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. (2020): WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6(S6):1-158.
45. Philipp C (2010): The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology*; 2010:191-6.
46. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P (2010): Bone mineral density in haemophilia patients, A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*; 103(3):596-603.
47. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-)

Leitlinien BAEK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten-Gesamtnovelle 2020.pdf.

48. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. (2007): Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*; 357(6):535-44.
49. Bullinger M, Gringeri A, von Mackensen S (2008): Lebensqualität von jungen Patienten mit Hamophilie in Europa. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 51(6):637-45.
50. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, Wu J, Ullman MM, Ross C, et al. (2012): Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia*; 18(5):699-707.
51. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. (2012): Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*; 18(3):319-25.
52. Kurth AA, Kreuz W, Scharrer I (2002): Die orthopädische Behandlung von muskuloskelettalen Komplikationen der Hämophilie. *Deutsches Ärzteblatt*; 99(44):2928 - 35.
53. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. (2007): Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia*; 13(1):79-84.
54. EuroQol Group (1990): EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*; 16(3):199-208.
55. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. (2011): Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research*; 20(10):1727-36.
56. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al. (2010): Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Quality of life research*; 19(6):875-86.
57. Seifried E, Müller M, Miesbach W, Oldenburg J (2010): Angeborene plasmatische Blutgerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. In: Kiefel V, Müller-Eckhardt C: *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. Springer, 4. Auflage; 343-59.
58. European Medicines Agency (2018): Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor IX products - Draft Version, Revision 3. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-core-smpc-human-plasma-derived-recombinant-coagulation-factor-ix-products-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-core-smpc-human-plasma-derived-recombinant-coagulation-factor-ix-products-revision-3_en.pdf).
59. von Mackensen S, Bullinger M, Haemo-QoL Group (2004): Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia*; 10 Suppl 1:17-25.
60. Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al. (2002): Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. *Haemophilia*; 8 Suppl 2:47-54.
61. 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*; 8:139.

62. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Eftrenonacog alfa. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Eftrenonacog\\_alfa\\_D-233.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf).
63. Arranz P, Remor E, Quintana M, Villar A, Diaz JL, Moreno M, et al. (2004): Development of a new disease-specific quality-of-life questionnaire to adults living with haemophilia. *Haemophilia*; 10(4):376-82.
64. von Mackensen S, Gringeri A, Ravera S, Tagliaferri A, Tagariello G, Ciavarella N, et al. (2005): Validation of the haemophilia-specific quality of life questionnaire for adult patients with haemophilia (Haem-A-QoL). *Haematologica*; 90 (Suppl2):115-6.
65. Young NL, Bradley CS, Wakefield CD, Barnard D, Blanchette VS, McCusker PJ (2006): How well does the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) measure the quality of life of boys with haemophilia? *Pediatric blood & cancer*; 47(3):305-11.
66. Young NL, Wakefield C, Burke TA, Ray R, McCusker PJ, Blanchette V (2013): Updating the Canadian hemophilia outcomes-kids life assessment tool (CHO-KLAT Version2.0). *Value Health*; 16(5):837-41.
67. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, Wakefield CD, Barnard D, Wu JK, et al. (2004): Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*; 10 Suppl 1:34-43.
68. von Mackensen S, Gringeri A (2010): Quality of Life in Hemophilia. In: Preedy VR, Watson RR: *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. New York: Springer; 1895 - 920.
69. European Medicinal Agency (1994): Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-15.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf).
70. European Medicinal Agency (2002): ICH Topic E6 R1: Note for guidance on good clinical practice. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf).
71. Bundesregierung (2004): GCP-Verordnung; Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ethikkommission.fau.de/files/2019/11/GCP-V\\_2012.10.19.pdf](https://www.ethikkommission.fau.de/files/2019/11/GCP-V_2012.10.19.pdf).
72. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al. (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*; 110(3):815-25.
73. European Medicines Agency (2006): Report of expert meeting on factor VIII products and inhibitor development. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500015512](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500015512).
74. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P (2011): The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 9(10):2003-8.



75. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E (1995): The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thrombosis and haemostasis*; 73(2):247-51.
76. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I (1998): A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. *Thrombosis and haemostasis*; 79(4):872-5.
77. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. (2009): Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 7(3):413-20.
78. Coppola A, Franchini M (2013): Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood Transfus*; 11(3):327-9.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1270, Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Albutrepenonacog\\_alfa-D-734.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Albutrepenonacog_alfa-D-734.pdf).
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel); Verfahrensnummer D-734. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_alfa\\_D-734.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734.pdf).
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel); Verfahrensnummer D-734. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8418/2022-04-07\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_alfa\\_D-734\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8418/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_TrG.pdf).
83. Bioverativ Therapeutics Inc. (2009): Clinicaltrials.gov - NCT01027364, B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027364>.
84. Biogen (2009): EU-CTR - 2009-014295-21, B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014295-21/results>.

85. Bioverativ Therapeutics Inc. (2009): WHO ICTRP - NCT01027364, B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364>.
86. Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): Clinicaltrials.gov - NCT01440946, Kids B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440946>.
87. Biogen (2011): EU-CTR - 2011-003076-36, Kids B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003076-36/results>.
88. Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): WHO ICTRP - NCT01440946, Kids B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946>.
89. Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): Clinicaltrials.gov - NCT01425723, B-YOND: An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01425723>.
90. Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): EU-CTR - 2011-003075-11, B-YOND: An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003075-11/results>.
91. Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): WHO ICTRP - NCT01425723, B-YOND: An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723>.
92. Bioverativ a Sanofi company (2014): Clinicaltrials.gov - NCT02234310, PUPs B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234310>.
93. Bioverativ a Sanofi company (2013): EU-CTR - 2013-003629-27, PUPs B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B.

- [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003629-27/results>.
94. Bioverativ a Sanofi company (2014): WHO ICTRP - NCT02234310, PUPs B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310>.
  95. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) - Modul 4A. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1539/2016-05-30\\_Modul4A\\_Eftrenonacog-alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1539/2016-05-30_Modul4A_Eftrenonacog-alfa.pdf).
  96. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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; Verfahrensnummer D-233. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Eftrenonacog-alfa\\_D-233\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf).
  97. Biogen Idec MA Inc. (2012): CLINICAL STUDY REPORT - B-LONG, An Open-label, Multi-center Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects with Severe Hemophilia B.
  98. Astermark J, Wojciechowski P, Aballea S, Hakimi Z, Nazir J, Klamroth R (2021): Efficacy of rFIXFc versus rIX-FP for the Treatment of Patients with Hemophilia B: Matching-Adjusted Indirect Comparison of B-LONG and PROLONG-9FP Trials. *J Blood Med*; 12:613-21.
  99. Shapiro AD, Ozelo MC, Pasi KJ, Feng J, Winding B, Barnowski C, et al. (2017): Clinical Outcomes of 14-Day Prophylaxis with rFIXFc: Longitudinal Analysis of the B-LONG and B-YOND Study. *Blood*; 130:3667.
  100. Kulkarni R, Shapiro AD, Windyga J, Ragni MV, Pasi KJ, Ozelo MC, et al. (2015): Low Bleeding Rates with Increase or Maintenance of Physical Activity in Patients Treated with Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the B-LONG and Kids B-LONG Studies. *Blood*; 126(23):2307-.
  101. Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. (2016): Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia*; 22(6):866-72.
  102. Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, et al. (2015): Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol*; 168(1):124-34.
  103. Windyga J, Ragni M, KJ. P, Shapiro A, Ozelo MC, Innes A, et al. (2015): PP028 Subject-Reported Changes in Physical Activity During The B-LONG Study of Recombinant Factor IX FC Fusion Protein (RFIXFC) For Severe Haemophilia B. *Haemophilia*; 21:14-94.
  104. Powell J, Klamroth R, Ozelo MC, Hermans C, Morfini M, Mahlangu J, et al. (2014): 193 MAINTENANCE OF HEMOSTASIS IN SUBJECTS UNDERGOING MAJOR SURGERY IN THE PHASE 3 A-LONG AND B-LONG STUDIES OF

- RECOMBINANT FACTOR VIII AND FACTOR IX FC FUSION PROTEINS. American Journal of Hematology; 89(6):E1-E101.
105. Negrier C, Powell J, Valentino LA, Robinson B, POTTS J, Li S, et al. (2014): PO115 Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant factor IXFc fusion protein in patients with severe haemophilia B: experience from the phase 3 B-LONG clinical study. Haemophilia; 20:18-91.
  106. Shapiro AD, Kulkarni RD, Ragni MV, Chambost H, Mahlangu JN, Oldenburg J, et al. (2023): Post hoc longitudinal assessment of efficacy and safety of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. Blood Adv;
  107. Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, Kulkarni R, Barnowski C, Winding B, et al. (2019): Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. Res Pract Thromb Haemost; 3(1):109-13.
  108. Chowdary P, Holmstrom M, Mahlangu JN, Ozelo MC, Pabinger I, Pasi KJ, et al. (2022): Managing surgery in hemophilia with recombinant factor VIII Fc and factor IX Fc: Data on safety and effectiveness from phase 3 pivotal studies. Res Pract Thromb Haemost; 6(5):e12760.
  109. Astermark J, Hermans C, Ezzalfani M, Sidhom A, Barbier S, Kragh N, et al. (2023): Recombinant factor IX Fc prophylaxis reduces pain and increases levels of physical activity, with sustained, long-term improvements in patients with hemophilia B: post hoc analysis of phase III trials using patient-reported outcomes. Ther Adv Hematol; 14:20406207231170701.
  110. Biogen Idec Inc (2015): CLINICAL STUDY REPORT - Kids B-LONG, An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B
  111. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, et al. (2017): Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol; 4(2):e75-e82.
  112. Biogen MA Inc. (2018): CLINICAL STUDY REPORT - B-YOND, An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B
  113. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, et al. (2020): Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. Haemophilia; 26(6):e262-e71.
  114. Bioverativ Therapeutics Inc. a Sanofi Company (2020): CLINICAL STUDY REPORT - PUPs B-LONG, An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia B
  115. Nolan B, Klukowska A, Shapiro A, Rauch A, Recht M, Ragni M, et al. (2021): Final results of the PUPs B-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. Blood Adv; 5(13):2732-9.
  116. Nolan B, Recht M, Rendo P, Falk A, Foster M, Casiano S, et al. (2021): Prophylaxis with rFIXFc Reduces the Frequency and Delays Time to First Spontaneous Bleed Event

- in Previously Untreated Patients with Hemophilia B: A Post Hoc Analysis of the PUPs B-LONG Trial. *Blood*; 138(Supplement 1):498-.
117. Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, Dumont JA, Amari JV, Lu Q, et al. (2010): Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*; 115(10):2057-64.
  118. Klakow-Franck (2013): IQWiG-Herbst-Symposium 2013 - Die Bedeutung von Lebensqualität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/HS13\\_Klakow-Franck\\_Die\\_Bedeutung\\_von\\_Lebensqualitaet\\_fuer\\_den\\_G-BA.pdf](https://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf).
  119. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
  120. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. (2006): Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 4(3):510-6.
  121. Swedish Orphan Biovitrum (2022): CLINICAL STUDY REPORT - PREVENT, A 24-month prospective, non-interventional, multicentre study to evaluate the real-world usage and effectiveness of Elocta and Alprolix in patients with Hemophilia A or B.
  122. Bidlingmaier C, Heller C, Schilling K, Langer F, Miesbach W, Oldenburg J, et al. (2020): First Interim Analysis of a 24-Month, Prospective, Non-Interventional, Multicentre Study in Germany Evaluating the Real-World Usage and Effectiveness of rFVIII-Fc and rFIX-Fc in Patients With Haemophilia A or B (PREVENT) - PB0952. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Virtual Congress.
  123. Heller C, Bidlingmaier C, Escuriola C, Hagedorn N, Oldenburg J, van den Boom J, et al. (2021): Interim Analysis of the PREVENT Study: Real World Prospective Data from Children and Adolescents with Haemophilia A or B Treated with Recombinant Factor VIII Fc (rFVIII-Fc) or Recombinant Factor IX Fc (rFIX-Fc) - PB0506. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Virtual Congress.
  124. Bidlingmaier C, Heller C, Langer F, Miesbach W, Scholz U, Oldenburg J, et al. (2023): Final Data from the PREVENT Study Evaluating Real-World Usage and Effectiveness of a Recombinant Factor VIII Fc and Recombinant Factor IX Fc in Haemophilia A or B in Germany - PO051. 16th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); Manchester, UK.
  125. Swedish Orphan Biovitrum (2023): CLINICAL STUDY REPORT - B-SURE, A 24-month prospective, non-interventional, multicentre study to evaluate the real-world effectiveness and usage of Alprolix in patients with haemophilia B in France.
  126. Castet S, Chambost H, Fouassier M, Repesse Y, d'Oiron R, Barbay V, et al. (2021): Real-World Effectiveness and Usage of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIX-Fc) for Management of Major/Minor Surgeries in Patients with Haemophilia B (HB) in France: Results from the Ongoing B-SURE Study - ABS175. 14th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); Virtual Congress; *Haemophilia*; 27 (2). p. 115-6.
  127. Chambost H, Rauch A, Repesse Y, Claeysens S, Castet S, d'Oiron R, et al. (2021): First Interim Analysis of a 24-month French, Multicentre, Prospective, Non-interventional Study Evaluating the Real-world Usage and Effectiveness of the Extended Half-life Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIX-Fc) in People with Haemophilia B (B-SURE). International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Virtual Congress; *Res Pract Thromb Haemost*: 5(2). p. 1-3.

128. Chambost H, Repesse Y, Genre Volot F, Desprez D, Castet S, Vanderbecken S, et al. (2023): PO068: Final Data From B-Sure, A French Multicentre Study In Patients With Haemophilia B, Evaluating Real-World Usage And Effectiveness Of Recombinant Factor IX Fc (Rfixfc). *Haemophilia*; 29(S1):57-8.
129. Ferry C, Nolan B, Brady B, Kelly I, Kavanagh M. (2019): Transition from Benefix to Alprolix and the effect on paediatric patients with haemophilia B in Ireland - P054. 12th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); Prague, Czech Republic; *Haemophilia*; 25(1). p. 62-3.
130. Holme PA, Glosli H, Thanner J, Sennfält K. (2022): Norwegian Real-World Experience with Recombinant Factor IX Fc (rFIXFc) in Haemophilia B Patients - PB1175. International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress (ISTH) 2022; London, UK.
131. Funding E, Lowe G, Poulsen LH, Shapiro S, Oldenburg J, Eriksson D, et al. (2023): Real-World Effectiveness of rFIXFc Prophylaxis in Patients with Haemophilia B Switched from Standard Half-Life Therapy in Three European Countries. *Adv Ther*;
132. O'Donovan M, Singleton E, Roche S, McGowan M, Benson J, Bergin C, et al. (2021): Single centre, real-world experience of perioperative rFIXFc use in adult patients with haemophilia B undergoing major and minor surgery. *Haemophilia*; 27(6):e690-e7.
133. Wang C, Young G (2018): Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*; 24(3):414-9.
134. Biogen Idec Inc. (2009): CLINICAL STUDY PROTOCOL - B-LONG, An Open-label, Multi-center Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects with Severe Hemophilia B.
135. Biogen Idec MA Inc. (2011): CLINICAL STUDY PROTOCOL - Kids B-LONG, Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-Acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B.
136. Biogen Idec MA Inc. (2011): CLINICAL STUDY PROTOCOL - B-YOND, An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Long-Acting, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B.
137. Biogen Idec MA Inc. (2013): CLINICAL STUDY PROTOCOL - PUPs B-LONG, An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients with 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>35</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>35</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid (Advanced Search)	
<b>Datum der Suche</b>	05.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 3. Mai 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [37], Zeile 12	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog.mp.	10
2	alprolix.mp.	16
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	60
5	1 or 2 or 3 or 4	74
6	h?emophil* B.mp.	5.901
7	Factor IX.mp.	7.035
8	(factor IX or factorIX or factor 9 or factor9 or FIX or "F.IX" or F9 or "F9").mp.	24.040
9	Factor IX/ or Hemophilia B/	7.909
10	6 or 7 or 8 or 9	26.827
11	5 and 10	73
12	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.083.494
13	11 and 12	1

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid (Advanced Search)	
<b>Datum der Suche</b>	05.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 3. Mai 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [37], Zeile 12	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog.mp.	50
2	alprolix.mp.	166
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	228
5	1 or 2 or 3 or 4	394
6	h?emophil* B.mp.	10.443
7	Factor IX.mp.	7.179
8	(factor IX or factorIX or factor 9 or factor9 or FIX or "F.IX" or F9 or "F9").mp.	39.248



9	Factor IX/ or Hemophilia B/	15.605
10	6 or 7 or 8 or 9	43.644
11	5 and 10	391
12	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.237.159
13	11 and 12	9

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid (Advanced Search), EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Datum der Suche</b>	05.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Bis April 2023	
<b>Suchfilter</b>	Die Suche wurde ohne Filter durch geführt um am Ende über den Reiter „Trials“ auf klinische Studien eingeschränkt	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog	1
2	alprolix	1
3	BIIB029	0
4	rFIXFc	16
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	18
6	hemophil* B	1.570
7	haemophil* B	1.577
8	(factor IX OR factorIX OR factor 9 OR factor9 OR FIX OR "F.IX" OR F9 OR "F9")	968
9	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees	2.769
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	5.004
11	5 AND 10	17

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Aus den in Abschnitt 4.2.5.6 dargelegten Gründen würde die Durchführung eines nicht-adjustierten, indirekten Vergleiches als nicht sachgerecht bewertet. Da diese Entscheidung bereits auf Ebene der Studien zu Eftrenonacog alfa getroffen werden kann, wird auf die Informationsbeschaffung nach Studien für indirekte Vergleiche auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid (Advanced Search)	
<b>Datum der Suche</b>	05.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 3. Mai 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog.mp.	10
2	alprolix.mp.	16
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	60
5	1 or 2 or 3 or 4	74
6	h?emophil* B.mp.	5.901
7	Factor IX.mp.	7.035
8	(factor IX or factorIX or factor 9 or factor9 or FIX or "F.IX" or F9 or "F9").mp.	24.040
9	Factor IX/ or Hemophilia B/	7.909
10	6 or 7 or 8 or 9	26.827
11	5 and 10	73

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid (Advanced Search)	
<b>Datum der Suche</b>	05.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 3. Mai 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog.mp.	50
2	alprolix.mp.	166
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	228
5	1 or 2 or 3 or 4	394
6	h?emophil* B.mp.	10.443
7	Factor IX.mp.	7.179
8	(factor IX or factorIX or factor 9 or factor9 or FIX or "F.IX" or F9 or "F9").mp.	39.248
9	Factor IX/ or Hemophilia B/	15.605
10	6 or 7 or 8 or 9	43.644

11	5 and 10	391
----	----------	-----

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid (Advanced Search), EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Datum der Suche</b>	05.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Bis April 2023	
<b>Suchfilter</b>	Die Suche wurde ohne Filter durch geführt um am Ende über den Reiter „Trials“ auf klinische Studien eingeschränkt	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog	1
2	alprolix	1
3	BIIB029	0
4	rFIXFc	16
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	18
6	hemophil* B	1.570
7	haemophil* B	1.577
8	(factor IX OR factorIX OR factor 9 OR factor9 OR FIX OR "F.IX" OR F9 OR "F9")	968
9	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees	2.769
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	5.004
11	5 AND 10	17

#### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid (Advanced Search)	
<b>Datum der Suche</b>	05.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 3. Mai 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog.mp.	10
2	alprolix.mp.	16
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	60
5	1 or 2 or 3 or 4	74
6	h?emophil* B.mp.	5.901

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

7	Factor IX.mp.	7.035
8	(factor IX or factorIX or factor 9 or factor9 or FIX or "F.IX" or F9 or "F9").mp.	24.040
9	Factor IX/ or Hemophilia B/	7.909
10	6 or 7 or 8 or 9	26.827
11	5 and 10	73

<b>Datenbankname</b>		EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>		Ovid (Advanced Search)
<b>Datum der Suche</b>		05.05.2023
<b>Zeitsegment</b>		1947 bis 3. Mai 2023
<b>Suchfilter</b>		-
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog.mp.	50
2	alprolix.mp.	166
3	BIIB029.mp.	0
4	rFIXFc.mp.	228
5	1 or 2 or 3 or 4	394
6	h?emophil* B.mp.	10.443
7	Factor IX.mp.	7.179
8	(factor IX or factorIX or factor 9 or factor9 or FIX or "F.IX" or F9 or "F9").mp.	39.248
9	Factor IX/ or Hemophilia B/	15.605
10	6 or 7 or 8 or 9	43.644
11	5 and 10	391

<b>Datenbankname</b>		Cochrane Library
<b>Suchoberfläche</b>		Ovid (Advanced Search), EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>Datum der Suche</b>		05.05.2023
<b>Zeitsegment</b>		Bis April 2023
<b>Suchfilter</b>		Die Suche wurde ohne Filter durch geführt um am Ende über den Reiter „Trials“ auf klinische Studien eingeschränkt
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	eftrenonacog	1
2	alprolix	1
3	BIIB029	0
4	rFIXFc	16

5	1 OR 2 OR 3 OR 4	18
6	hemophil* B	1.570
7	haemophil* B	1.577
8	(factor IX OR factorIX OR factor 9 OR factor9 OR FIX OR "F.IX" OR F9 OR "F9")	968
9	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees	2.769
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	5.004
11	5 AND 10	17

**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](http://www.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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	eftrenonacog OR alprolix OR BIIB029 OR rFIXFc
<b>Treffer</b>	5

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	(eftrenonacog OR alprolix OR BIIB029 OR rFIXFc) [Intervention/treatment]
<b>Treffer</b>	15

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	eftrenonacog OR alprolix OR BIIB029 OR rFIXFc
<b>Treffer</b>	16

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Aus den in Abschnitt 4.2.5.6 dargelegten Gründen würde die Durchführung eines nicht-adjustierten, indirekten Vergleiches als nicht sachgerecht bewertet. Da diese Entscheidung bereits auf Ebene der Studien zu Eftrenonacog alfa getroffen werden kann, wird auf die Informationsbeschaffung nach Studien für indirekte Vergleiche auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet. Die Strategie zur Suche nach RCT für Eftrenonacog alfa ist mit Anhang 4-B1 identisch.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie zu RCT hat, da ohne Einschränkung eines Studientyps, auch nicht randomisierte vergleichende Studien identifiziert. Es war daher keine Anpassung der Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien notwendig. Aus Gründen der Redundanz wird diese jedoch nicht erneut dargestellt, sondern auf Anhang 4-B1 verwiesen.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie zu RCT hat, da ohne Einschränkung eines Studientyps, auch Studien zu weiteren Untersuchungen identifiziert. Es war daher keine Anpassung der Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien notwendig. Aus Gründen der Redundanz wird diese jedoch nicht erneut dargestellt, sondern auf Anhang 4-B1 verwiesen.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend – es wurden keine Volltexte gesichtet.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Aus den in Abschnitt 4.2.5.6 dargelegten Gründen würde die Durchführung eines nicht-adjustierten, indirekten Vergleiches als nicht sachgerecht bewertet. Da diese Entscheidung bereits auf Ebene der Studien zu Eftrenonacog alfa getroffen werden kann, wird auf die Informationsbeschaffung nach Studien für indirekte Vergleiche auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend – es wurden keine Volltexte gesichtet.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend – es wurden keine Volltexte gesichtet.



#### 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 Registereinträge 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

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>		
1	Bioverativ, a Sanofi company (2014): 998HB303 2013-003629-27 ( EudraCT Number ) - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT02234310). Stand des Eintrags: 25.03.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02234310">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02234310</a>	A5 – keine RCT
2	Swedish Orphan Biovitrum (2018): Sobi.Alprolix-001 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France - ClinicalTrials.gov (NCT03655340). Stand des Eintrags: 12.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03655340">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03655340</a>	A5 – keine RCT
3	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 9HB01EXT 2011-003075-11 - An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01425723). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01425723">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01425723</a>	A5 – keine RCT
4	Swedish Orphan Biovitrum (2019): Sobi.Alprolix-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, International, Multicentre Study to Describe the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT03901755). Stand des Eintrags: 12.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03901755">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03901755</a>	A7 - laufende Studie
5	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 9HB02PED 2011-003076-36 ( EudraCT Number ) - An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01440946). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01440946">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01440946</a>	A5 – keine RCT
6	Swedish Orphan Biovitrum (2017): Sobi.HAEM89-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B - ClinicalTrials.gov (NCT03055611). Stand des Eintrags: 04.05.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03055611">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03055611</a>	A5 – keine RCT
7	Bioverativ Therapeutics Inc. (2008): SYN-FIXFc-07-001 - A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00716716). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00716716">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00716716</a>	A6 - Studiendauer

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

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
8	Bioverativ Therapeutics Inc. (2009): 998HB102 2009-014295-21 ( EudraCT Number ) - B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01027364). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01027364">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01027364</a>	A5 – keine RCT
9	Novo Nordisk A/S (2017): NN7999-4260 2016-001149-25 ( EudraCT Number ) U1111-1180-7154 ( Other Identifier: World Health Organization (WHO) ) - A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT03075670). Stand des Eintrags: 22.11.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075670">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075670</a>	A6 - Studiendauer
10	Bioverativ Therapeutics Inc. (2015): 997HA401 - A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT02392156). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02392156">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02392156</a>	A7 - Studie abgebrochen
11	Emory University (2017): IRB00095067 - A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers - ClinicalTrials.gov (NCT03272568). Stand des Eintrags: 18.05.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03272568">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03272568</a>	A1 - Population
12	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP191124 - Monitoring and Pharmacodynamics Effect of Recombinant Factor IX Fc in Severe Haemophilia B Patients: a Real-life Study - ClinicalTrials.gov (NCT04590950). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590950">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590950</a>	A6 - Studiendauer
13	University of British Columbia (2016): CAN-FAB-15-10911 - Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia A and B in Canada: An Observational Study of Real-world Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT02796222). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796222">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796222</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
14	American Thrombosis and Hemostasis Network (2015): ATHN 2 - A Longitudinal, Observational Study of Previously Treated Hemophilia Patients Switching Factor Replacement Products - ClinicalTrials.gov (NCT02546622). Stand des Eintrags: 09.12.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02546622">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02546622</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
15	Pfizer (2017): B1821056 HEMOBAFS ( Other Identifier: Alias Study Number ) - UNDERSTANDING HEMOPHILIA A AND B DRUG DOSAGE ADMINISTRATION PATTERNS - ClinicalTrials.gov (NCT03248141). Stand des Eintrags: 20.05.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03248141">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03248141</a>	A7 - Studie abgebrochen
<b>EU Clinical Trials Register</b>		
16	Bioverativ Therapeutic Inc. (2014): 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - EU-CTR (2013-003629-27). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27</a>	A5 – keine RCT
17	Biogen Idec Research Ltd (2011): 9HB01EXT - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. - EU-CTR (2011-003075-11). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11</a>	A5 – keine RCT

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

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
18	Biogen Idec Research Ltd (2011): 9HB02PED - Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - EU-CTR (2011-003076-36). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36</a>	A5 – keine RCT
19	Biogen Idec Inc. (2010): 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - EU-CTR (2009-014295-21). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21</a>	A5 – keine RCT
20	Erasmus University Medical Center (2018): NL67754.078.18 - Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients. - EU-CTR (2018-003869-33). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
<b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)</b>		
21	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP191124 - Monitoring and Pharmacodynamics Effect of Recombinant Factor IX Fc in Severe Haemophilia B Patients: a Real-life Study - WHO ICTRP (NCT04590950). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590950">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590950</a>	A6 - Studiendauer
22	Swedish Orphan Biovitrum (2019): Sobi.Alprolix-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, International, Multicentre Study to Describe the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B - WHO ICTRP (NCT03901755). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901755">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901755</a>	A7 - laufende Studie
23	Swedish Orphan Biovitrum (2018): Sobi.Alprolix-001 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France - WHO ICTRP (NCT03655340). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655340">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655340</a>	A5 – keine RCT
24	Emory University (2017): IRB00095067 - A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers - WHO ICTRP (NCT03272568). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272568">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272568</a>	A1 - Population
25	Novo Nordisk A/S (2017): U1111-1180-7154 2016-001149-25 NN7999-4260 - A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B - WHO ICTRP (NCT03075670). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670</a>	A6 - Studiendauer
26	Swedish Orphan Biovitrum (2017): Sobi.HAEM89-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B - WHO ICTRP (NCT03055611). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055611">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055611</a>	A5 – keine RCT
27	Bioverativ Therapeutics Inc. (2015): 997HA401 - A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes - WHO ICTRP (NCT02392156). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156</a>	A7 - Studie abgebrochen
28	Bioverativ, a Sanofi company (2014): 2013-003629-27 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP	A5 – keine RCT

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
	(NCT02234310). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310</a>	
29	Bioverativ Therapeutics Inc. (2014): 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - 998HB303 Ireland - WHO ICTRP (2013-003629-27). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003629-27-IE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003629-27-IE</a>	A5 – keine RCT
30	Biogen Idec United Kingdom (2012): NCT01425723 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Haemophilia B - B-YOND - WHO ICTRP (CTRI/2012/05/002708). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002708">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002708</a>	A5 – keine RCT
31	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 2011-003076-36 9HB02PED - An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01440946). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946</a>	A5 – keine RCT
32	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 2011-003075-11 9HB01EXT - An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01425723). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723</a>	A5 – keine RCT
33	Biogen Idec ltd Innovation House Norden RoadMaidenheadBerkshireSL AY United Kingdom (2011): NCT01027364 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/002949). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002949">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002949</a>	A5 – keine RCT
34	Biogen Idec Hemophilia Inc. (2010): 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP (2009-014295-21). Stand des Eintrags: 01.03.2013. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014295-21-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014295-21-SE</a>	A5 – keine RCT
35	Bioverativ Therapeutics Inc. (2009): 2009-014295-21 998HB102 - B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01027364). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364</a>	A5 – keine RCT
36	Bioverativ Therapeutics Inc. (2008): SYN-FIXFc-07-001 - A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients - WHO ICTRP (NCT00716716). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716716">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716716</a>	A6 - Studiendauer

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Aus den in Abschnitt 4.2.5.6 dargelegten Gründen würde die Durchführung eines nicht-adjustierten, indirekten Vergleiches als nicht sachgerecht bewertet. Da diese Entscheidung bereits auf Ebene der Studien zu Eftrenonacog alfa getroffen werden kann, wird auf die

Informationsbeschaffung nach Studien für indirekte Vergleiche auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet. Die Suche nach RCT für Eftrenonacog alfa ist mit Anhang 4-B1 identisch.

### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Für die Bewertung der Studien zu nicht randomisierten vergleichenden Studien werden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Zur Identifikation von nicht randomisierten, vergleichenden Studien wird im Kriterium 5 auf diesen Studientyp (anstatt auf RCT wie in Anhang 4-D1) geprüft.

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>		
1	Bioverativ, a Sanofi company (2014): 998HB303 2013-003629-27 ( EudraCT Number ) - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT02234310). Stand des Eintrags: 25.03.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02234310">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02234310</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
2	Swedish Orphan Biovitrum (2018): Sobi.Alprolix-001 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France - ClinicalTrials.gov (NCT03655340). Stand des Eintrags: 12.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03655340">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03655340</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
3	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 9HB01EXT 2011-003075-11 - An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01425723). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01425723">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01425723</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
4	Swedish Orphan Biovitrum (2019): Sobi.Alprolix-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, International, Multicentre Study to Describe the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT03901755). Stand des Eintrags: 12.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03901755">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03901755</a>	A7 - laufende Studie
5	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 9HB02PED 2011-003076-36 ( EudraCT Number ) - An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01440946). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01440946">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01440946</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
6	Swedish Orphan Biovitrum (2017): Sobi.HAEM89-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B - ClinicalTrials.gov (NCT03055611). Stand des Eintrags: 04.05.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03055611">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03055611</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
7	Bioverativ Therapeutics Inc. (2008): SYN-FIXFc-07-001 - A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00716716). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00716716">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00716716</a>	A6 - Studiendauer

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

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
8	Bioverativ Therapeutics Inc. (2009): 998HB102 2009-014295-21 ( EudraCT Number ) - B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01027364). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01027364">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01027364</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
9	Novo Nordisk A/S (2017): NN7999-4260 2016-001149-25 ( EudraCT Number ) U1111-1180-7154 ( Other Identifier: World Health Organization (WHO) ) - A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT03075670). Stand des Eintrags: 22.11.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075670">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075670</a>	A6 - Studiendauer
10	Bioverativ Therapeutics Inc. (2015): 997HA401 - A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT02392156). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02392156">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02392156</a>	A7 - Studie abgebrochen
11	Emory University (2017): IRB00095067 - A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers - ClinicalTrials.gov (NCT03272568). Stand des Eintrags: 18.05.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03272568">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03272568</a>	A1 - Population
12	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP191124 - Monitoring and Pharmacodynamics Effect of Recombinant Factor IX Fc in Severe Haemophilia B Patients: a Real-life Study - ClinicalTrials.gov (NCT04590950). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590950">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590950</a>	A6 - Studiendauer
13	University of British Columbia (2016): CAN-FAB-15-10911 - Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia A and B in Canada: An Observational Study of Real-world Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT02796222). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796222">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796222</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
14	American Thrombosis and Hemostasis Network (2015): ATHN 2 - A Longitudinal, Observational Study of Previously Treated Hemophilia Patients Switching Factor Replacement Products - ClinicalTrials.gov (NCT02546622). Stand des Eintrags: 09.12.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02546622">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02546622</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
15	Pfizer (2017): B1821056 HEMOBAFS ( Other Identifier: Alias Study Number ) - UNDERSTANDING HEMOPHILIA A AND B DRUG DOSAGE ADMINISTRATION PATTERNS - ClinicalTrials.gov (NCT03248141). Stand des Eintrags: 20.05.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03248141">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03248141</a>	A7 - Studie abgebrochen
<b>EU Clinical Trials Register</b>		
16	Bioverativ Therapeutic Inc. (2014): 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - EU-CTR (2013-003629-27). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
17	Biogen Idec Research Ltd (2011): 9HB01EXT - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. - EU-CTR (2011-003075-11). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie

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

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
18	Biogen Idec Research Ltd (2011): 9HB02PED - Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - EU-CTR (2011-003076-36). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
19	Biogen Idec Inc. (2010): 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - EU-CTR (2009-014295-21). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
20	Erasmus University Medical Center (2018): NL67754.078.18 - Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients. - EU-CTR (2018-003869-33). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
<b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)</b>		
21	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP191124 - Monitoring and Pharmacodynamics Effect of Recombinant Factor IX Fc in Severe Haemophilia B Patients: a Real-life Study - WHO ICTRP (NCT04590950). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590950">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590950</a>	A6 - Studiendauer
22	Swedish Orphan Biovitrum (2019): Sobi.Alprolix-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, International, Multicentre Study to Describe the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B - WHO ICTRP (NCT03901755). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901755">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901755</a>	A7 - laufende Studie
23	Swedish Orphan Biovitrum (2018): Sobi.Alprolix-001 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France - WHO ICTRP (NCT03655340). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655340">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655340</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
24	Emory University (2017): IRB00095067 - A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers - WHO ICTRP (NCT03272568). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272568">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272568</a>	A1 - Population
25	Novo Nordisk A/S (2017): U1111-1180-7154 2016-001149-25 NN7999-4260 - A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B - WHO ICTRP (NCT03075670). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670</a>	A6 - Studiendauer
26	Swedish Orphan Biovitrum (2017): Sobi.HAEM89-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B - WHO ICTRP (NCT03055611). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055611">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055611</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
27	Bioverativ Therapeutics Inc. (2015): 997HA401 - A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes - WHO ICTRP (NCT02392156). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156</a>	A7 - Studie abgebrochen
28	Bioverativ, a Sanofi company (2014): 2013-003629-27 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
	(NCT02234310). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310</a>	
29	Bioverativ Therapeutics Inc. (2014): 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - 998HB303 Ireland - WHO ICTRP (2013-003629-27). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003629-27-IE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003629-27-IE</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
30	Biogen Idec United Kingdom (2012): NCT01425723 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Haemophilia B - B-YOND - WHO ICTRP (CTRI/2012/05/002708). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002708">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002708</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
31	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 2011-003076-36 9HB02PED - An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01440946). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
32	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 2011-003075-11 9HB01EXT - An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01425723). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
33	Biogen Idec ltd Innovation House Norden RoadMaidenheadBerkshireSL AY United Kingdom (2011): NCT01027364 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/002949). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002949">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002949</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
34	Biogen Idec Hemophilia Inc. (2010): 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP (2009-014295-21). Stand des Eintrags: 01.03.2013. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014295-21-SE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014295-21-SE</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
35	Bioverativ Therapeutics Inc. (2009): 2009-014295-21 998HB102 - B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01027364). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364</a>	A5 – keine nicht randomisierte, vergleichende Studie
36	Bioverativ Therapeutics Inc. (2008): SYN-FIXFc-07-001 - A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients - WHO ICTRP (NCT00716716). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716716">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716716</a>	A6 - Studiendauer

#### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Bewertung der Studien zu weiteren Untersuchungen werden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Da jedoch weitere Untersuchungen



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

identifiziert werden sollen, werden die Kriterien 3 (Komparator) und Kriterium 5 (Studententyp) nicht länger beachtet.

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>		
1	Bioverativ, a Sanofi company (2014): 998HB303 2013-003629-27 ( EudraCT Number ) - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT02234310). Stand des Eintrags: 25.03.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02234310">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02234310</a>	Einschluss
2	Swedish Orphan Biovitrum (2018): Sobi.Alprolix-001 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France - ClinicalTrials.gov (NCT03655340). Stand des Eintrags: 12.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03655340">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03655340</a>	Darstellung der nicht-interventionellen Studie im Rahmen von Abschnitt 4.3.2.3.4
3	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 9HB01EXT 2011-003075-11 - An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01425723). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01425723">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01425723</a>	Einschluss
4	Swedish Orphan Biovitrum (2019): Sobi.Alprolix-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, International, Multicentre Study to Describe the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT03901755). Stand des Eintrags: 12.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03901755">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03901755</a>	A7 - laufende Studie
5	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 9HB02PED 2011-003076-36 ( EudraCT Number ) - An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01440946). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01440946">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01440946</a>	Einschluss
6	Swedish Orphan Biovitrum (2017): Sobi.HAEM89-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B - ClinicalTrials.gov (NCT03055611). Stand des Eintrags: 04.05.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03055611">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03055611</a>	Darstellung der nicht-interventionellen Studie im Rahmen von Abschnitt 4.3.2.3.4
7	Bioverativ Therapeutics Inc. (2008): SYN-FIXFc-07-001 - A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00716716). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00716716">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00716716</a>	A6 - Studiendauer
8	Bioverativ Therapeutics Inc. (2009): 998HB102 2009-014295-21 ( EudraCT Number ) - B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT01027364). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01027364">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01027364</a>	Einschluss
9	Novo Nordisk A/S (2017): NN7999-4260 2016-001149-25 ( EudraCT Number ) U1111-1180-7154 ( Other Identifier: World Health Organization (WHO) ) - A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B - ClinicalTrials.gov (NCT03075670). Stand des Eintrags:	A6 - Studiendauer

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

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
	22.11.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075670">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075670</a>	
10	Bioverativ Therapeutics Inc. (2015): 997HA401 - A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT02392156). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02392156">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02392156</a>	A7 - Studie abgebrochen
11	Emory University (2017): IRB00095067 - A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers - ClinicalTrials.gov (NCT03272568). Stand des Eintrags: 18.05.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03272568">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03272568</a>	A1 - Population
12	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP191124 - Monitoring and Pharmacodynamics Effect of Recombinant Factor IX Fc in Severe Haemophilia B Patients: a Real-life Study - ClinicalTrials.gov (NCT04590950). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590950">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04590950</a>	A6 - Studiendauer
13	University of British Columbia (2016): CAN-FAB-15-10911 - Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia A and B in Canada: An Observational Study of Real-world Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT02796222). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796222">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796222</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
14	American Thrombosis and Hemostasis Network (2015): ATHN 2 - A Longitudinal, Observational Study of Previously Treated Hemophilia Patients Switching Factor Replacement Products - ClinicalTrials.gov (NCT02546622). Stand des Eintrags: 09.12.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02546622">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02546622</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
15	Pfizer (2017): B1821056 HEMOBAFS ( Other Identifier: Alias Study Number ) - UNDERSTANDING HEMOPHILIA A AND B DRUG DOSAGE ADMINISTRATION PATTERNS - ClinicalTrials.gov (NCT03248141). Stand des Eintrags: 20.05.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03248141">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03248141</a>	A7 - Studie abgebrochen
<b>EU Clinical Trials Register</b>		
16	Bioverativ Therapeutic Inc. (2014): 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - EU-CTR (2013-003629-27). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27</a>	Einschluss
17	Biogen Idec Research Ltd (2011): 9HB01EXT - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. - EU-CTR (2011-003075-11). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11</a>	Einschluss
18	Biogen Idec Research Ltd (2011): 9HB02PED - Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - EU-CTR (2011-003076-36). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36</a>	Einschluss
19	Biogen Idec Inc. (2010): 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - EU-CTR (2009-014295-21). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21</a>	Einschluss

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
20	Erasmus University Medical Center (2018): NL67754.078.18 - Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients. - EU-CTR (2018-003869-33). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33</a>	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
<b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)</b>		
21	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP191124 - Monitoring and Pharmacodynamics Effect of Recombinant Factor IX Fc in Severe Haemophilia B Patients: a Real-life Study - WHO ICTRP (NCT04590950). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590950">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590950</a>	A6 - Studiendauer
22	Swedish Orphan Biovitrum (2019): Sobi.Alprolix-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, International, Multicentre Study to Describe the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B - WHO ICTRP (NCT03901755). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901755">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901755</a>	A7 - laufende Studie
23	Swedish Orphan Biovitrum (2018): Sobi.Alprolix-001 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France - WHO ICTRP (NCT03655340). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655340">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655340</a>	Darstellung der nicht-interventionellen Studie im Rahmen von Abschnitt 4.3.2.3.4
24	Emory University (2017): IRB00095067 - A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers - WHO ICTRP (NCT03272568). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272568">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272568</a>	A1 - Population
25	Novo Nordisk A/S (2017): U1111-1180-7154 2016-001149-25 NN7999-4260 - A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B - WHO ICTRP (NCT03075670). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670</a>	A6 - Studiendauer
26	Swedish Orphan Biovitrum (2017): Sobi.HAEM89-002 - A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B - WHO ICTRP (NCT03055611). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055611">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03055611</a>	Darstellung der nicht-interventionellen Studie im Rahmen von Abschnitt 4.3.2.3.4
27	Bioverativ Therapeutics Inc. (2015): 997HA401 - A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes - WHO ICTRP (NCT02392156). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156</a>	A7 - Studie abgebrochen
28	Bioverativ, a Sanofi company (2014): 2013-003629-27 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIX Fc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT02234310). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234310</a>	Einschluss
29	Bioverativ Therapeutics Inc. (2014): 998HB303 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIX Fc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - 998HB303 Ireland - WHO ICTRP (2013-003629-27). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003629-27-IE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003629-27-IE</a>	Einschluss

#	Registereintrag	Ausschlussgrund
30	Biogen Idec United Kingdom (2012): NCT01425723 - An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Haemophilia B - B-YOND - WHO ICTRP (CTRI/2012/05/002708). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002708">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002708</a>	Einschluss
31	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 2011-003076-36 9HB02PED - An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01440946). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946</a>	Einschluss
32	Bioverativ Therapeutics Inc. (2011): 2011-003075-11 9HB01EXT - An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01425723). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723</a>	Einschluss
33	Biogen Idec Ltd Innovation House Norden RoadMaidenheadBerkshireSL AY United Kingdom (2011): NCT01027364 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/002949). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002949">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002949</a>	Einschluss
34	Biogen Idec Hemophilia Inc. (2010): 998HB102 - B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP (2009-014295-21). Stand des Eintrags: 01.03.2013. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014295-21-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014295-21-SE</a>	Einschluss
35	Bioverativ Therapeutics Inc. (2009): 2009-014295-21 998HB102 - B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - WHO ICTRP (NCT01027364). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364</a>	Einschluss
36	Bioverativ Therapeutics Inc. (2008): SYN-FIXFc-07-001 - A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients - WHO ICTRP (NCT00716716). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716716">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716716</a>	A6 - Studiendauer

**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 4-162 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 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B-LONG

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die primären Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Eftrenonacog alfa.</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa.</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit der Prophylaxe im Vergleich zu Bedarfsbehandlung durch Vergleich der Anzahl der Blutungsepisoden bei Patienten, die eine präventive Behandlung bekamen (2 Gruppen mit unterschiedlichen Therapieregimes: Gruppe 1 und 2) und bei Patienten, die Eftrenonacog alfa nur bei Bedarf erhielten (Gruppe 3).</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung und Bewertung der Schätzer der PK-Parameter von lyophilisiertem Eftrenonacog alfa und Nonacog alfa zu Baseline in der PK-Subgruppe und für Eftrenonacog alfa auch zum Zeitpunkt Woche 26 (<math>\pm 1</math> Woche).</li> <li>• Bewertung des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung.</li> </ul> <p>Bewertung des Verbrauchs an Eftrenonacog alfa bei der Behandlung</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die B-LONG-Studie ist eine open-label, Multizentrum-Studie mit vier Behandlungsgruppen.</p> <p>Es erfolgte eine parallele Beobachtung der Gruppen, die Patienten wurden nicht-randomisiert den Gruppen zugeteilt.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es handelt sich bei den folgenden Angaben nicht um eine vollständige Auflistung aller Änderungen des Studienprotokolls, sondern lediglich um relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn.</p> <p>Unter Amendment 3 wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Zielkriterien wurden eingeführt zur Bewertung der Wirksamkeit in den Gruppen 3 und 4 sowie zur Bewertung der Überlegenheit der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung basierend auf den annualisierten Blutungsraten.</li> <li>• Die Startdosis in Gruppe 1 wurde von 40 I. E./kg KG auf 50 I. E./kg KG erhöht.</li> </ul> <p>Unter Amendment 4 wurde die folgende relevante Änderung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Fallzahl wurde von 75 auf ca. 100 Patienten erhöht, um sicherzustellen, dass mindestens 70 Patienten der Gruppen 1 und 2 50 ED erreichen.</li> </ul>
<b>4</b>	Patienten / Patienten	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Vorhandensein von Autorisierungen, die durch lokale Gesetzgebungen gefordert waren (z. B. Protected Health Information).</li> <li>• Männlich, <math>\geq 12</math> Jahre alt, mindestens 40 kg schwer</li> <li>• Schwere Hämophilie B definiert als <math>\leq 2</math> I. E./dl (<math>\leq 2\%</math>) endogener FIX-Aktivität laut entsprechender Bestimmung im zentralen Labor zum Zeitpunkt des Screenings. Bei einem Wert <math>&gt; 2\%</math> zum Screening-Zeitpunkt, kann die Schwere der Hämophilie durch dokumentierte historische Evidenz eines zertifizierten klinischen Labors bestätigt werden, die zeigt, dass entweder <math>\leq 2\%</math> FIX koagulative Aktivität (FIX:C) vorlag (entweder medizinischer Bericht oder Dokumentation des Vorliegens eines Genotyps, von dem bekannt ist, dass er schwere Hämophilie B verursacht).</li> <li>• Es musste sich um einen vorbehandelten Patienten handeln (PTP), der in der Vergangenheit mindestens 100 ED entweder eines rekombinanten oder eines aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparats erhalten hat (Behandlung mit gefrorenem Frischplasma darf in die Berechnung der ED nicht mit einfließen).</li> <li>• Entsprechend der Patientenakte ist in den letzten 12 Wochen entweder ein Blutungsereignis eingetreten oder eine Behandlung mit FIX erfolgt.</li> <li>• <math>\geq 8</math> Blutungen in den 52 Wochen vor Aufnahme in der Studie, wenn der Patient zu dem Zeitpunkt mit einem Prophylaxe-Therapie regime behandelt wird.</li> <li>• Eine Thrombozytenzahl von <math>\geq 100.000</math> Zellen/<math>\mu</math>l.</li> <li>• Immunkompetent (Einschätzung auf Basis der Begutachtung der medizinischen Vorgeschichte durch den Prüfarzt).</li> <li>• Wenn der Nachweis auf HIV-Antikörper positiv sein sollte, muss die Viruslast <math>&lt; 400</math> Kopien/ml betragen.</li> <li>• Eine International Normalized Ratio (Parameter zur Funktionsleistung der Blutgerinnung) von <math>&lt; 1,40</math>, entsprechend der normalen Range des testenden Labors.</li> <li>• Für Patienten, die direkt in die Behandlungsgruppe 4 (Prophylaxe im Rahmen von operativen Interventionen) aufgenommen werden, gilt, dass diese alle anderen Einschlusskriterien erfüllen müssen UND eine operative Intervention entsprechend der prädefinierten Auswahl benötigen müssen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinische Vorgeschichte mit Inhibitoren oder aktuell Vorliegen von Inhibitoren, entsprechend der Definition des berichtenden Labors (Bildung von Inhibitoren in der Familienanamnese führt nicht zum</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschluss von Patienten. Ein positiver Inhibitorenbefund liegt bei einem Wert von <math>\geq 0,6</math> B.E./ml (<math>\geq 1,0</math> B.E./ml nur für Labore mit einer niedrigeren Sensitivitätsschwelle für die Detektion eines Inhibitors bei 1,0 B.E./ml).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Gerinnungsstörungen zusätzlich zur Hämophilie B.</li> <li>• Vorheriges Auftreten von Anaphylaxie assoziiert mit einer Einnahme von FIX oder intravenösen Immunglobulinen.</li> <li>• Nierenfunktion abweichend von der Norm, definiert als ein Serum-Kreatinin-Wert von <math>&lt; 2,0</math> mg/dl.</li> <li>• Aktive Lebererkrankung, definiert durch einen Aspartat-Aminotransferase-Wert oder Alanin-Aminotransferase-Wert, der mehr als das 5fache der oberen Grenze des Normalwerts beträgt.</li> <li>• Für die Gruppe „Sequential PK“, die auch Nonacog alfa erhalten: Allergie auf Proteine des Chinesischen Hamsters.</li> <li>• Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht.</li> <li>• Patienten, die entweder nicht in der Lage sind oder nicht gewillt sind, auf die Einnahme zusätzlicher prophylaktischer Dosen an FIX im Vorfeld einer Sport-Aktivität oder sonstigen gesteigerten physischen Aktivität zu verzichten.</li> <li>• Gleichzeitige systemische Behandlung mit einem immunsuppressiv wirkenden Arzneimittel innerhalb der letzten 12 Wochen vor Eintritt in die Studie (Ausnahmen: Ribavirin zur Behandlung von Hepatitis C Virus [HCV]-Infektionen und HIV und/oder systemische Steroide [insgesamt 2 Puls-Behandlungen innerhalb von 7 Tagen <math>\leq 1</math> mg/kg KG] und/oder inhalative Steroide).</li> <li>• Aktuelle Teilnahme (innerhalb der vergangenen 30 Tage) an irgendeiner weiteren klinischen Studie mit anderen Prüfpräparaten.</li> <li>• Patienten, die nicht in der Lage sind, genaue und zeitnahe Information bezüglich ihrer Injektionen und Blutungsepisoden in ein elektronisches Patiententagebuch einzutragen und die keine adäquate Unterstützung durch die Eltern oder sonstige Betreuung haben, um dies zu gewährleisten (Einschätzung erfolgt durch den Prüfarzt).</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine global durchgeführte multizentrische Studie. Es nahmen 50 Studienzentren in 17 Ländern teil.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Patienten wurden in vier Behandlungsgruppen (Studienarme) eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppe 1: Prophylaxe-Behandlung, fixes Dosierungsintervall 1× pro Woche (individuelle Dosisanpassung möglich)</b></li> </ul> <p>Die Patienten wurden eingeschlossen, um Eftrenonacog alfa für 52 (± 1) Wochen zu erhalten (mindestens 50 ED)</p> <p>Die Patienten werden in zwei Subgruppen unterteilt</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gruppe „Sequential PK“ <ul style="list-style-type: none"> <li>PK-Profile: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Baseline PK für Nonacog alfa</li> <li>b) Baseline PK für Eftrenonacog alfa</li> <li>c) Wiederholte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa zum Zeitpunkt Woche 26</li> </ol> </li> </ul> </li> </ol> <p>Alle Patienten der Gruppe 1 werden für 52 Wochen (± 1 Woche) mit Eftrenonacog alfa behandelt. Patienten erhalten eine einzelne intravenöse Dosis Nonacog alfa (50 I. E./kg KG) über 10 (± 2) min gefolgt von einer viertägigen Probenahme für PK-Bestimmung. Jeder Patient erhält anschließend eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 I. E./kg KG über 10 (± 2) min gefolgt von einer zehntägigen Probenahme für die PK-Bestimmung.</p> <p>Nach Abschluss der sequentiellen PK-Probenahme fahren die Patienten zwischen den Visiten mit einer wöchentlichen Applikation von Eftrenonacog alfa fort, entweder mit einer Dosis von 50 I. E./kg KG oder einer abweichenden Dosis, die durch die Baseline-PK-Bestimmung definiert worden war.</p> <p>Zu Woche 26 wurde die PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa mit einer einzelnen intravenösen Dosis (50 I. E./kg KG) wiederholt. Danach kehren die Patienten zu ihrer wöchentlichen Applikation zurück bis insgesamt 52 (± 2) Wochen Behandlung erreicht sind, so dass die Patienten mindestens 50 ED in der Studie erfahren.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Gruppe „Non-sequential PK“ <p>Für diese Patienten findet nur eine gekürzte PK-Bestimmung für Eftrenonacog alfa statt. Die Patienten erhalten eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa zu 50 I. E./kg KG über 10 (± 2) in gefolgt von einem gekürzten zehntägigen Probenahmezeitraum. Anschließend nehmen die Patienten Eftrenonacog alfa in einwöchigen Intervallen mit einer Dosis von 50 I. E./kg KG oder der</p> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis, die über die Baseline-Bestimmung definiert worden ist. Diese Behandlung erfolgt bis zu 52 (<math>\pm</math> 1) Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppe 2: Prophylaxe-Therapie, individualisiertes Intervall</b></li> </ul> <p>Die Patienten wurden insgesamt 26 Wochen (ca. 50 ED) in der Studie mit Eftrenonacog alfa behandelt.</p> <p>Eine einzelne Dosis Eftrenonacog alfa mit 100 I. E./kg KG wird intravenös über 10 (<math>\pm</math> 2) in verabreicht. Eine Probenahme zur Bestimmung des PK-Profiles findet über bis zu 336 Stunden (Tag 14) statt. Nach einer Wash-Out-Phase von mindestens 336 Stunden, wird die PK-Bestimmung wiederholt.</p> <p>Nach der PK-Bestimmung werden die Patienten initial entweder mit 100 I. E./kg KG alle 10 Tage oder einem individuell aus der PK-Bestimmung abgeleiteten Intervall behandelt, dass so ausgerichtet ist, dass ein Ziel-Talspiegel von 1 – 3 % oberhalb des Baseline-Wertes für bis zu 50 ED nicht unterschritten wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppe 3: Bedarfsbehandlung</b></li> </ul> <p>Patienten in Gruppe 3 bekommen nach Bedarf Eftrenonacog alfa für bis zu 52 (<math>\pm</math> 1) Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppe 4: Perioperatives Management</b></li> </ul> <p>Je nach Bedarf wurde für das perioperative Management eine Dosis von 40 – 100 I. E./kg KG Eftrenonacog alfa verabreicht.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte beinhalten klinisch bemerkbare Änderungen im Vergleich zum Baseline-Wert bei Laborwerten und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, inklusive der Bildung von Inhibitoren.</li> <li>• Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Anzahl an Blutungsepisoden (spontan und traumatisch) mit Eftrenonacog alfa pro Patient und annualisiert über die Studiendauer (Vergleich zwischen den Gruppen 1, 2 versus Gruppe 3).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bei Blutungsepisoden unter</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verwendung der Vier-Punkte-Skala für das Ansprechen bei Blutungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eftrenonacog alfa-Verbrauch pro Patient und Jahr</li> <li>• Globale Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa durch den Prüfarzt, Verwendung einer Vier-Punkte-Skala</li> <li>• Dosis / Injektion in Gruppe 1</li> <li>• Dosisintervall für Patienten in Gruppe 2</li> <li>• Die Anzahl von annualisierten spontanen Blutungsepisoden (Gelenk, Gewebe, Muskel) pro Patient</li> <li>• Die Anzahl von annualisierten Gelenkblutungen (spontan und traumatisch) pro Patient</li> <li>• Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zur Blutungsepisode</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die benötigt wird, um eine Blutung zu stoppen (Gelenk, Gewebe, Muskel)</li> <li>• Lebensqualität, gemessen mit Haem-A-QoL Fragebögen in Gruppe 1 und 2</li> </ul> <p>Gruppe 4 (Perioperatives Management)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der operativen Prophylaxe auf einer Vier-Punkte-Skala durch Prüfarzt / Chirurg</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des operativen Eingriffs benötigt wurden</li> <li>• Geschätzter Blutverlust während des operativen Eingriffs</li> <li>• Anzahl an benötigten Transfusionen während des operativen Eingriffs</li> </ul> <p>Sequential PK-Subgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximale Aktivität / Konzentration (<math>A_{\max}/C_{\max}</math>)</li> <li>• Halbwertszeit (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• Verteilungsvolumen (<math>V_d</math>)</li> <li>• Fläche unter der Kurve (AUC)</li> <li>• Mittlere Verweilzeit (MRT)</li> <li>• In-vivo-Recovery (Wiederfindungsrate)</li> <li>• Inkrementelle Recovery (berechnet aus der FIX-Recovery/ Eftrenonacog alfa-Konzentrations-Daten)</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen einer Aktivität von 1 % über dem Baseline-Wert</li> <li>• Clearance (CL)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe Item 3b
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Hämophilie B zählt zu den seltenen Erkrankungen. Die Anzahl der für eine Studie zur Verfügung stehenden Patienten ist

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		demnach entsprechend klein. Deswegen basiert die Fallzahl mehr auf klinischen als auf statistischen Überlegungen und bezieht sich auf die EMA-Leitlinie und dem Ansatz, ausreichend Patienten in die Studie einzuschließen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa valide bewerten zu können. Auf dieser Basis wurden ca. 100 Patienten eingeschlossen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Rekrutierung der Studie sollte gestoppt werden, wenn <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Studienmedikation-bezogener Todesfall auftritt</li> <li>• Drei Patienten Inhibitoren gegen Eftrenonacog alfa mit hohem Titer entwickeln, die sich in einem zweiten Test bestätigen.</li> <li>• Zwei Patienten eine anaphylaktische Reaktion von Grad 4 der WHO-Klassifizierung zeigen.</li> </ul> Nach genauer Analyse der Ereignisse konnte die Studie ggf. abgebrochen werden.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte nicht randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Die Anzahl an Blutungen (spontan und traumatisch) unter Eftrenonacog alfa-Behandlung pro Patient wird annualisiert, nach Behandlungsregime dargestellt und zwischen den beiden Prophylaxe-Behandlungsregimen (Gruppe 1 und Gruppe 2) und der Bedarfsbehandlung (Gruppe 3) verglichen. Dabei wird die absolute Anzahl der Blutungsepisoden für jeden Patienten in den Therapiearmen 1 und 2 von der ersten Eftrenonacog alfa-Dosis nach der initialen PK-Messung ermittelt (Blutungen während der PK-Bestimmung werden nicht gezählt); für Patienten in Gruppe 3 startet die Erfassung der Blutungsepisoden an Tag 0 der Studie und endet bei Studienende. Daten während eines operativen Eingriffs werden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Für den Vergleich der Blutungsraten in Gruppe 1 und 2 gegenüber Gruppe 3 wird ein Poisson-Regressionsmodell ohne Überverteilung verwendet. Es wird ein hierarchisches Step-Down-Verfahren angewendet, um den Einfluss des multiplen Testens zu kontrollieren, d. h.:</p> <p>Der erste Vergleich ist der Vergleich der jährlichen Blutungsraten zwischen Gruppe 1 (Prophylaxe, wöchentliches Intervall) und Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung). Wenn dieser Test keinen signifikanten Unterschied zum 5 %-Niveau (zweiseitig) ergibt, werden keine weiteren Tests auf Signifikanz durchgeführt und die Studie wird als nicht geeignet gewertet, einen Unterschied zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung zu zeigen.</p> <p>Wenn der erste Test einen signifikanten Unterschied ergibt, so ist dies ausreichend, um die Überlegenheit einer wöchentlichen Prophylaxe gegenüber einer reinen Bedarfsbehandlung zu zeigen. In dem Fall wird in einem weiteren Schritt ein Vergleich der jährlichen Blutungsraten in Gruppe 2 (Prophylaxe, individualisiertes Intervall) gegenüber Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung) durchgeführt.</p> <p>Wenn dieser Test einen signifikanten Unterschied zum 5 %-Niveau (zweiseitig) ergibt, gilt die Überlegenheit der Prophylaxe mit individualisiertem Dosierungsintervall gegenüber einer reinen Bedarfsbehandlung als belegt. Anderenfalls hat nur die Prophylaxe mit dem festgelegten einwöchigen Intervall die Überlegenheit gezeigt.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch nach Behandlungsregime dargestellt.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Deskriptive Analyse und tabellarische Darstellung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Studie B-LONG war geplant, die ABR zusätzlich zur Gesamtpopulation unterteilt nach folgenden Merkmalen darzustellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangenes Therapieregime</li> <li>• Krankheitsschwere</li> <li>• Gelenkbeteiligung</li> <li>• Alter</li> </ul> Unerwünschte Ereignisse wurden nach folgenden Merkmalen differenziert dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI</li> <li>• HIV/HCV-Status</li> <li>• Region</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	Es wurden keine Patienten randomisiert. In die Studie wurden insgesamt 123 Patienten eingeschlossen.  Weitere Details siehe Flow-Chart
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Details siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum vom 22. Januar 2010 bis 19. Juli 2012 durchgeführt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010s.</b> ABR: Annualisierte Blutungsrate; B.E.: Bethesda-Einheit; ED: Expositionstag; EMA: European Medicines Agency; FIX: Gerinnungsfaktor IX; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; I. E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; PTP: Vorbehandelte Patienten; QoL: Lebensqualität; WHO: World Health Organization		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

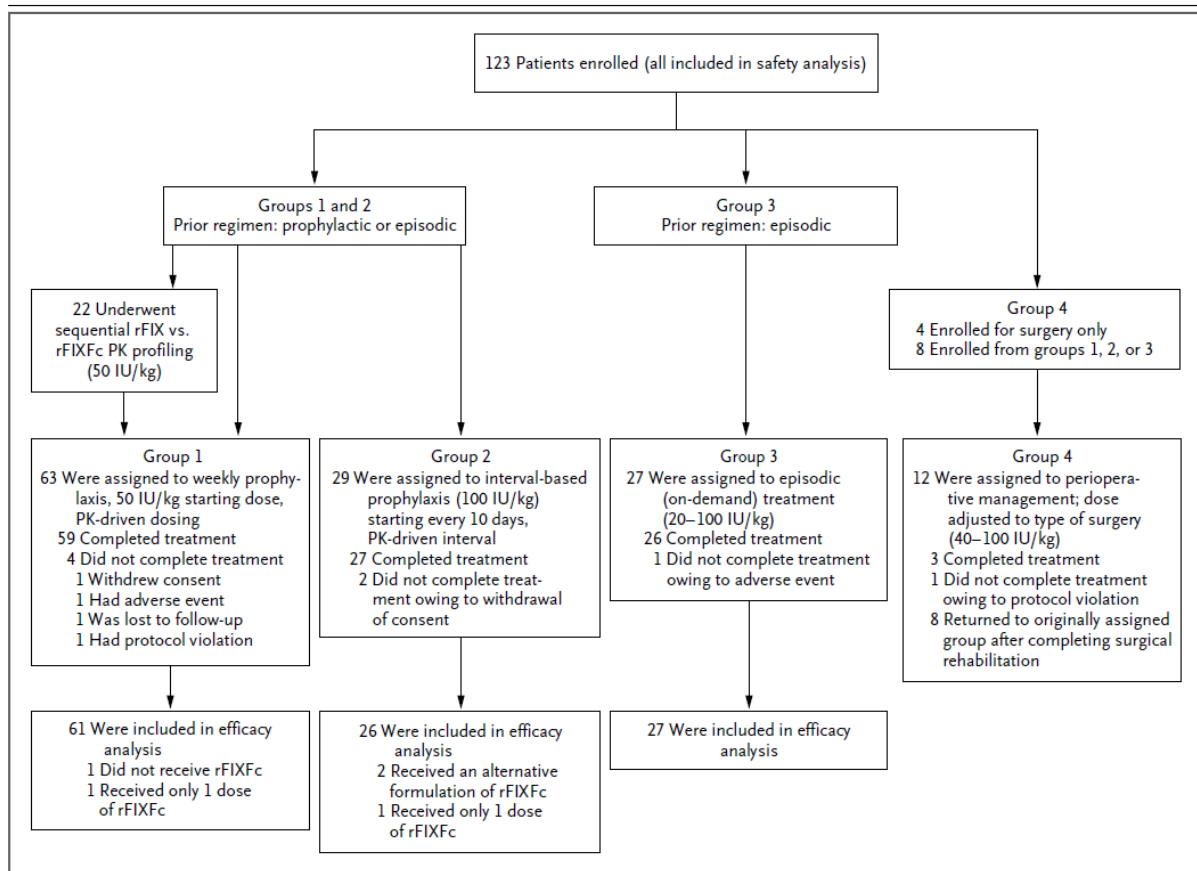


Abbildung 4-7 (Anhang): Patientenfluss in der Studie B-LONG

Quelle: [12]

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kids B-LONG

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit von Eftrenonacog alfa in vorbehandelten, pädiatrischen Patienten mit Hämophilie B.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden.</li> <li>• Bewertung der Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa.</li> <li>• Bewertung des Verbrauchs an Eftrenonacog alfa für eine effektive Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-label, nicht kontrollierte, multizentrische Studie in zwei verschiedenen Alterskohorten
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen (keine vollständige Listung aller Änderungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Fallzahl von 20 auf ca. 26 Patienten, um sicherzustellen, dass pro Kohorte mindestens 10 Patienten die Studie beenden.</li> <li>• Entsprechend dem ursprünglichen Protokoll wurden Patienten als in die Studie eingeschlossen angesehen, wenn die Einverständniserklärung abgegeben war. Patienten, die die Einverständniserklärung abgegeben haben, dann die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden abweichend nicht in die Analysen eingeschlossen.</li> <li>• Die Zeit zwischen der ersten und der zweiten Injektion für die Behandlung einer Blutungsepisode wurde als Endpunkt aufgenommen.</li> <li>• Eine Sensitivitätsanalyse mit Bezug auf die PK-Parameter wurde hinzugefügt.</li> <li>• Eine Stratifizierung der unerwünschten Ereignisse nach Subgruppe (Alter und Region) wurde hinzugefügt.</li> <li>• Ein Vergleich der annualisierten Blutungsraten vor der Studie mit denen in der Studie wurde aufgenommen.</li> </ul>
<b>4</b>	Patienten / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fähigkeit eines Elternteils bzw. Erziehungsberechtigten, das Ziel und die Risiken der Studie zu verstehen und Unterzeichnung einer entsprechenden</li> </ul>



		<p>Einverständniserklärung und Vorhandensein von Autorisierungen, die durch lokale Gesetzgebungen gefordert waren (z. B. Protected Health Information). Wenn möglich, sollte auch der Patient selbst sein Einverständnis geben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich, &lt; 12 Jahre alt, mindestens 13 kg schwer.</li> <li>• Schwere Hämophilie B, definiert als <math>\leq 2</math> I. E./dl (<math>\leq 2\%</math>) endogener FIX-Aktivität (entweder medizinischer Bericht oder Dokumentation des Vorliegens eines Genotyps, von dem bekannt ist, dass er schwere Hämophilie B verursacht).</li> <li>• Es musste sich um einen vorbehandelten Patienten handeln (PTP), der mindestens 50 ED eines rekombinanten oder eines aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparats in der Vergangenheit erhalten hat (Behandlung mit gefrorenem Frischplasma darf in die Berechnung der ED nicht mit einfließen).</li> <li>• Wenn der Nachweis auf HIV-Antikörper positiv sein sollte, muss die Viruslast &lt; 400 Kopien/ml betragen, die CD4-Zell-Zahl <math>\geq 200</math> <math>\mu</math>l und die Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000</math> Zellen/<math>\mu</math>l.</li> <li>• Keine Vorgeschichte von oder aktuell detektierbaren Inhibitoren, dies umfasste das Folgende: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mindestens zwei negative Tests auf Inhibitoren vom berichtenden Labor UND / ODER</li> <li>○ Normalwerte der Recovery-Tests für die ersten 50 ED mit FIX-Präparaten UND</li> <li>○ Abwesenheit von klinischen Zeichen eines verminderten Ansprechens auf FIX</li> </ul> </li> </ul> <p>Der historische negative Test auf Inhibitoren wurde über den Bethesda-Wert des lokalen Labors für einen positiven Inhibitoren (d. h. gleich oder über der Erfassungsgrenze) definiert. Inhibitoren in der Familienvorgeschichte führten nicht zu einem Ausschluss des Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine messbare Inhibitoraktivität zum Screening-Zeitpunkt, gemessen mit der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays, durchgeführt im zentralen Labor.</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit des Elternteils bzw. Erziehungsberechtigten, sich im Gebrauch des elektronischen Patiententagebuchs schulen zu lassen und dieses auch über die Studie hinweg zu verwenden.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Gerinnungsstörungen zusätzlich zu Hämophilie B.</li> <li>• Vorheriges Auftreten von Anaphylaxie assoziiert mit einer Einnahme von FIX oder intravenösen Immunglobulinen.</li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Nierenerkrankung (Entscheidung des Prüfarztes und anhand medizinischer Berichte).</li> <li>• Aktive Lebererkrankung (Entscheidung des Prüfarztes und anhand medizinischer Berichte).</li> <li>• Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht.</li> <li>• Gleichzeitige systemische Behandlung mit einem immunsuppressiv wirkenden Arzneimittel innerhalb der letzten 12 Wochen vor Eintritt in die Studie (Ausnahmen: inhalative Steroide für die Behandlung von Asthma oder akuten allergischen Episoden und Routineimpfungen).</li> <li>• Aktuelle Teilnahme (innerhalb der vergangenen 30 Tage) an irgendeiner weiteren klinischen Studie mit anderen Prüfpräparaten.</li> <li>• Operative Eingriffe innerhalb von 30 Tagen unmittelbar vor der Screening-Visite (Terminverschiebung und nachfolgendes Screening ist jedoch möglich).</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 16 Studienzentren in insgesamt sechs Ländern durchgeführt: Australien, Irland, Niederlande, Südafrika, Vereinigtes Königreich, USA
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Prophylaxe Behandlung mit Eftrenonacog alfa (Start mit 50 – 60 I. E./kg KG, Maximum 100 I. E./kg KG, maximal zweimal pro Woche), n = 30 Dosierung nach Bedarf für das perioperative Management.
<b>6</b>	Zielkriterien	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildung von Inhibitoren</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen pro Patient</li> <li>• Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient</li> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (Vier-Punkte-Bewertungsskala)</li> <li>• Gesamter annualisierter Verbrauch für die Prophylaxe pro Patient</li> <li>• Gesamter annualisierter Verbrauch für die Behandlung auftretender Blutungen pro Patient</li> <li>• Zeit von der letzten Injektion Eftrenonacog alfa bis zu einer Blutungsepisode</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden</li> </ul> <p>PK-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximale Aktivität / Konzentration (<math>A_{\max}/C_{\max}</math>)</li> <li>• Halbwertszeit (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• Verteilungsvolumen (<math>V_d</math>)</li> <li>• Fläche unter der Kurve, Dosis-angepasst (DNAUC)</li> <li>• Mittlere Verweilzeit (MRT)</li> <li>• Inkrementelle Recovery (berechnet aus der FIX-Recovery / Eftrenonacog alfa-Konzentrations-Daten)</li> <li>• Clearance (CL)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. Item 3b: Die Zeit zwischen der ersten und der zweiten Injektion für die Behandlung einer Blutungsepisode wurde als Endpunkt aufgenommen.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Hämophilie B zählt zu den seltenen Erkrankungen. Die Anzahl der für eine Studie zur Verfügung stehenden Patienten ist demnach entsprechend klein. Deswegen basiert die Fallzahl mehr auf klinischen als auf statistischen Überlegungen.</p> <p>Die EMA-Leitlinie zur Durchführung von klinischen Studien mit Faktor-IX-Präparaten wurde dabei berücksichtigt. Ungefähr 26 Patienten (ca. 13 in jeder Alterskohorte) mussten mit Eftrenonacog alfa behandelt werden, so dass für mindestens 10 Patienten in jeder Alterskohorte (&lt; 6 Jahre und 6 bis &lt; 12 Jahre) eine Dosis von mindestens 50 ED in der Studie und ausreichend FIX- und Eftrenonacog alfa-PK-Daten vorliegen würden. Die Planung kalkuliert eine Dropout-Rate von 20 % mit ein.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Für die zwei Alterskohorten wurde eine Interimsanalyse der PK-Daten vorgenommen, sobald auswertbare PK-Daten für

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	mindestens sechs Patienten der Kohorte vorlagen und dann ein weiteres Mal, sobald alle PK-Daten von allen Patienten in beiden Kohorten vorlagen. Da die Interimsanalysen rein deskriptiver Natur waren (d. h. eine formale statistische Analyse wurde nicht durchgeführt), wurden keine Adjustierungen zur Kontrolle der Multiplizität vorgenommen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren nicht verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Da keine statistischen Tests geplant waren, sind die dargestellten Ergebnisse generell deskriptiver Natur. Die Daten sind nach Alterskohorte (< 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre) und für die Gesamtpopulation dargestellt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Studie Kids B-LONG war geplant, die ABR zusätzlich zur Gesamtpopulation und den verschiedenen Alterskohorten unterteilt nach folgenden Merkmalen darzustellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangenes Therapieregime</li> <li>• Krankheitsschwere</li> <li>• Gelenkbeteiligung</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden keine Patienten, in die Studie aufgenommen wurden 30 Patienten (jeweils 15 in den beiden Alterskohorten). b) Alle eingeschlossenen Patienten (30) erhielten die geplante Behandlung. c) Alle 30 Patienten sind in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum von 06/2012 – 11/2014 durchgeführt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		
ABR: Annualisierte Blutungsrate; ED: Expositionstag; EMA: European Medicines Agency; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; I. E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; PTP: Vorbehandelte Patienten		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

**Figure 2: Overview of Subject Disposition**

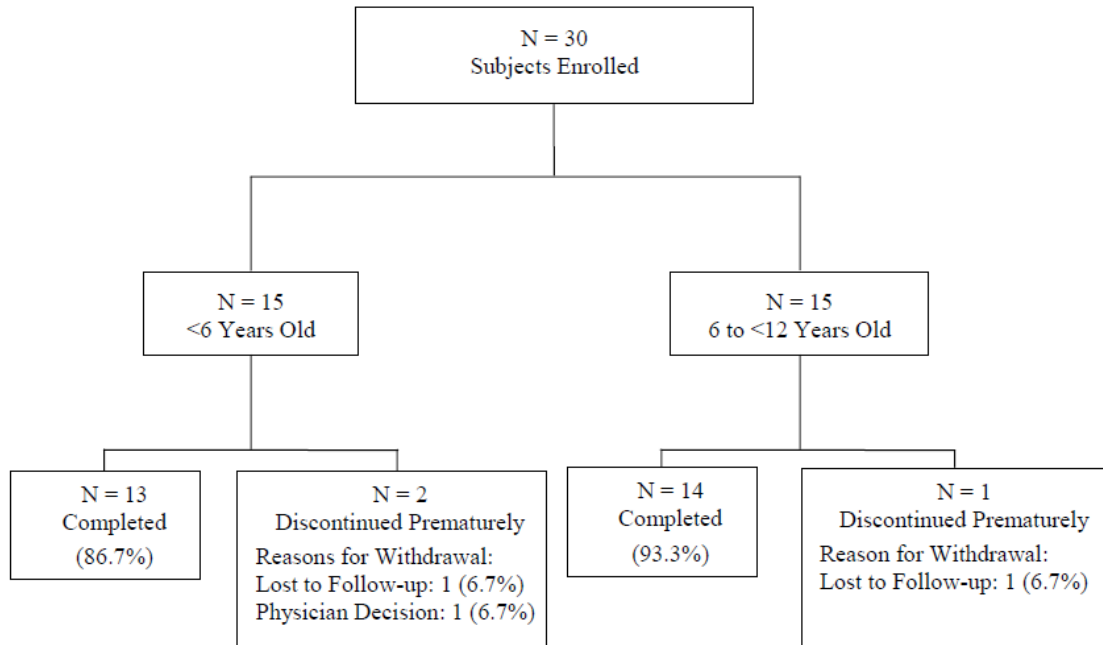


Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss in der Studie Kids B-LONG

Quelle: [110]

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B-YOND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primäres Ziel der Studie ist die Bewertung der Langzeitsicherheit von Eftrenonacog alfa bei Patienten mit Hämophilie B.</li> </ul> <p><b>Sekundäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sekundäres Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie B.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht kontrollierte, open-label, multizentrische Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <p>Amendment 1, 05.08.2011</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Detailliertere Beschreibung der Dauer sowie des geplanten Endes der Studie B-YOND.</li> </ul> <p>Amendment 2, 20.06.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sprachliche Anpassungen und Klarstellungen innerhalb des Studienprotokolls, Korrektur von Fehlern und hinzufügen von Ergänzungen, um die Verständlichkeit des Protokolls zu erhöhen.</li> <li>Hinzufügen von Informationen bezüglich der Abgabe von Studienmedikation zwischen den Studiensuchenden, um eine adäquate Versorgung sicherzustellen.</li> </ul> <p>Amendment 3, 13.11.2013</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzung eines für Patienten &lt; 12 Jahren geeigneten Dosierungsschemas, um dem Übertritt von Patienten aus der pädiatrischen Studie (Kids B-LONG) Rechnung zu tragen. <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwingende prophylaktische Behandlung für Patienten &lt; 12 Jahren</li> <li>Anpassung der maximalen Dosis und des minimalen Behandlungsintervalls der prophylaktischen Behandlung für pädiatrische Patienten</li> </ul> </li> <li>Klarstellung, dass Patienten für mindestens 100 ED nachverfolgt werden.</li> <li>Update der statistischen Auswertungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Klarstellung des Datenflusses beim Übergang zwischen Kids B-LONG, B-LONG und B-YOND.</li> <li>Klarstellungen bezüglich Behandlungsschemata und Datenzusammenfassungen.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klarstellungen bezüglich Demografie, Krankheitscharakteristika zu Baseline, PRO, Gesundheitsauswertungen und Sicherheitsanalysemethoden.</li> <li>○ Klarstellungen bezüglich der verschiedenen Analysepopulationen.</li> <li>○ Entfernen der Auswertungen zu annualisierten Blutungsepisoden im Verhältnis zur Behandlungsdauer in der Studie sowie Expositionsdauer-adjustierten Inhibitorraten.</li> <li>○ Schärfen der Definition zum annualisierten Verbrauch – annualisierter Gesamtverbrauch statt annualisierte mittlere Dosis.</li> <li>○ Erläuterungen der Analyse optionaler Laborparameter.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassungen im Text, um darauf hinzuweisen, dass größere Operationen als SUE zu klassifizieren sind.</li> <li>• Hinzufügen von Auswertungen zu Antikörpern gegen Eftrenonacog alfa.</li> </ul>
2	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fähigkeit, das Ziel und die Risiken der Studie zu verstehen und Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben, sowie eine Autorisierung geschützte Gesundheitsinformationen in Übereinstimmung mit nationalen und lokalen Datenschutzregulierungen zu verarbeiten. Das Einverständnis der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten wird für Patienten unter 18 Jahren benötigt.</li> <li>• Patienten, die vormals in den Studien B-LONG, Kids B-LONG oder einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigter Inhibitor mit hohem Titer (<math>\geq 5</math> B.E./ml)</li> <li>• Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie</li> <li>• Unfähigkeit, den Studienanforderungen nachzukommen.</li> <li>• Andere, nicht spezifizierte Gründe, dass nach Einschätzung des Prüfarztes der Patient für eine Aufnahme in die Studie nicht geeignet ist.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	47 Studienzentren in 18 Ländern haben teilgenommen (Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Indien, Irland, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Südafrika, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA)



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wöchentliche, dosisoptimierte Prophylaxe (alle Altersgruppen): ca. 20 I. E./kg KG – 100 I. E./kg KG alle 7 Tage. Die Dosierung basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet.</li> <li>• Individualisierte Prophylaxe (Intervall): ca. 100 I. E./kg KG alle 8 – 16 Tage oder zweimal pro Monat. Das Dosierungsintervall basiert auf dem klinischen und PK-Profil des Patienten, wie in der ursprünglichen Studie beobachtet.</li> <li>• Modifizierte Prophylaxe: Wenn durch die beiden oben genannten Dosierungsmöglichkeiten eine optimale Prophylaxe des Patienten nicht erreicht werden konnte, konnte der Prüfarzt das Dosierungsschema weiter anpassen. Eine solche Anpassung erforderte eine Konsultation des klinischen Monitors.</li> <li>• Bedarfsbehandlung: Die individuelle Dosierung für die Behandlung auftretender Blutungsepisoden war entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten, Art und Schwere des Ereignisses und ggf. FIX-Level zu wählen.</li> </ul> <p>Patienten, die 12 Jahre alt oder älter waren, dürfen in der Studie nach Entscheidung des Prüfarztes von einem prophylaktischen Therapieregime zu einer reinen Bedarfsbehandlung wechseln und umgekehrt. Patienten unter 12 Jahren erhalten ausschließlich das Prophylaxe-Therapieregime.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von Inhibitoren</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Annualisierte Blutungsrate</li> <li>• Annualisierte Rate an spontanen Gelenkblutungen</li> <li>• Expositionstage pro Patient und Jahr</li> <li>• Verbrauch als Gesamtdosis pro kg pro Patient und Jahr</li> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden (Vier-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Punkte-Bewertungsskala), jeweils durch den Patient und den Behandler</p> <p>Major Surgery / Minor Surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der operativen Prophylaxe auf einer Vier-Punkte-Skala durch den Chirurg / Prüfarzt</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase während des operativen Eingriffs benötigt wurden.</li> <li>• Geschätzter Blutverlust während des operativen Eingriffs</li> <li>• Anzahl an benötigten Transfusionen während des operativen Eingriffs</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Auf Grund der niedrigen Anzahl von Patienten mit verfügbaren Vitalparametern zu Baseline wurde eine zweite Analyse (zusätzlich zur im SAP präspezifizierten Auswertung) vorgenommen, die keine Baseline-Werte benötigte.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es handelt sich um eine Verlängerungsstudie, in die nur Patienten aus den vorherigen Studien B-LONG und Kids B-LONG aufgenommen werden konnten. Die geplante Fallzahl basierte auf 100 Patienten aus B-LONG und 20 Patienten aus Kids B-LONG.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde ein planmäßiger Interimsbericht mit Cut-Off-Datum Oktober 2014 erstellt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?</p>	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Endpunkte wurden mit deskriptiver Statistik (Angabe von prozentualen Anteilen, Mittelwert, Median ...) ausgewertet.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine relevanten zusätzlichen Analysen durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) In die Studie aufgenommen wurden 116 Patienten (23 Patienten aus der Studie Kids B-LONG und 93 Patienten aus der Studie B-LONG). b) 116 Patienten erhielten die geplante Behandlung. c) Alle 116 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriterium (Bildung von Inhibitoren) berücksichtigt.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum von Dezember 2011 – Oktober 2017 durchgeführt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b> B.E.: Bethesda-Einheit; ED: Expositionstag; I. E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

**Figure 1: Overview of Study Disposition**

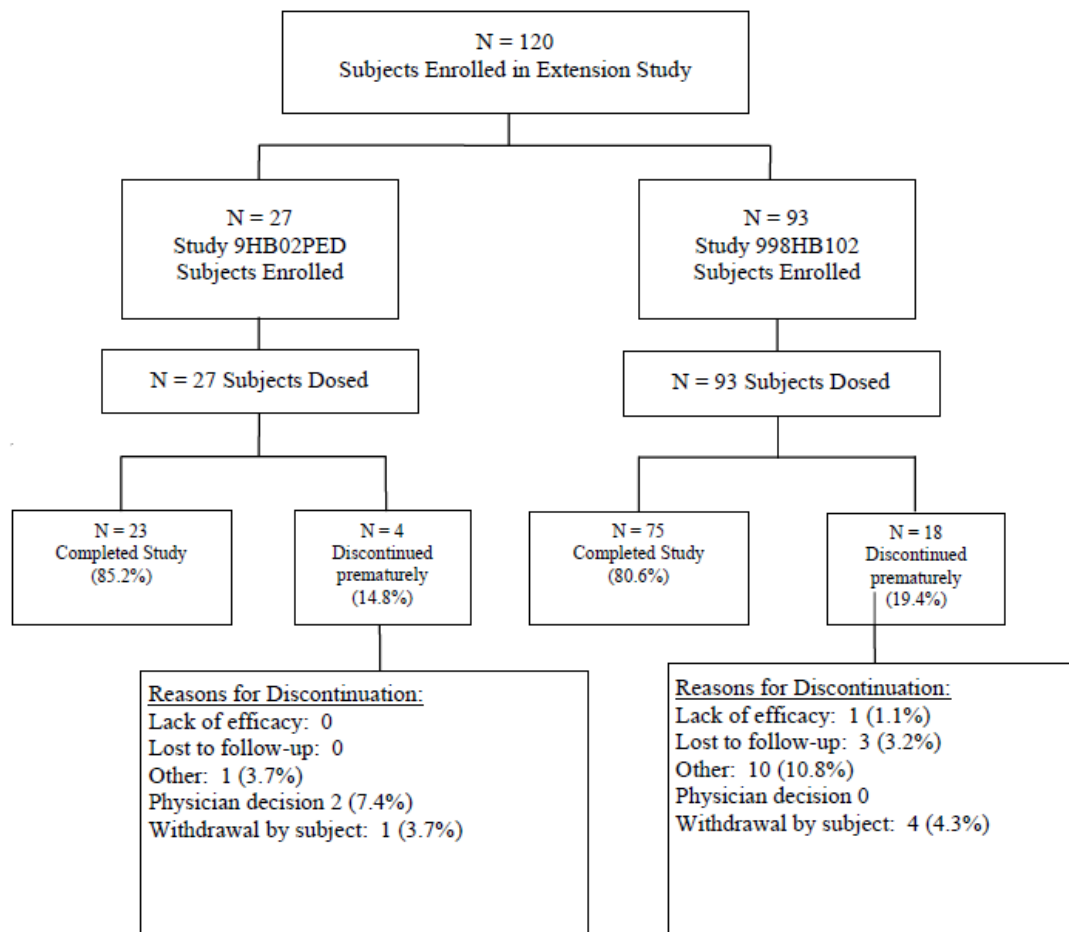


Abbildung 4-9 (Anhang): Patientenfluss in der Studie B-YOND

Quelle: [112]

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PUPs B-LONG

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Sicherheit von Eftrenonacog alfa in nicht vorbehandelten, pädiatrischen Patienten (PUPs) mit Hämophilie B.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden in PUPs.</li> <li>Bewertung des Verbrauchs an Eftrenonacog alfa für eine effektive Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden in PUPs.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht kontrollierte, multizentrische open-label Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der relevanten Änderungen (keine vollständige Listung aller Änderungen): Amendment 1 (Version 2), 28.02.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der Behandlungsbeginn mit Eftrenonacog alfa kann bereits vor Abschluss des „Baseline Incremental Recovery Visit“ beginnen, nachdem die Eignung zur Studienteilnahme festgestellt wurde.</li> <li>Entfernen des Ausschlusskriteriums #3, durch das Patienten mit Hypersensitivitätsreaktion im Kontext einer intravenösen Gabe von Immunglobulinen von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden.</li> <li>Aufnahme der zusätzlichen (optionalen) Sammlung von Begleitmedikation bei stillenden Müttern der Studienteilnehmer. Diese Sammlung setzte das schriftliche Einverständnis der Mutter voraus. Eine Ausnahme dafür besteht für Studienteilnehmer, deren Muttermilch nicht von der jeweiligen Mutter stammt (z. B. Milchbank).</li> <li>Klarstellung, wann und wie Dosierungen mittels tatsächlicher Wirkstärke bzw. nomineller Stärke berechnet werden, wo Dosierungsinformationen zu vermerken sind (Electronic Case Report Form vs. Electronic Patient Diary [EPD]) und welche zeitlichen Anforderungen bezüglich des Ausfüllens des EPD eingehalten werden sollen.</li> <li>Explizite Beschreibung und Begründung, warum Merkmale zur Abstammung und Ethnie erhoben werden.</li> <li>Hinzufügen einer konfirmatorischen Incremental-Recovery-Auswertung zur Bestimmung des Erfolges</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer Immun-Toleranz-Induktion mit Beschreibung weiterer Informationen.</p> <p>Amendment 2, 06.08.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Hauptgrund dieses Amendments bestand im Update der Definition des Studienendes, um mit dem überarbeiteten EU Pediatric Investigation Plan übereinzustimmen. Ursprünglich sollten 60 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, um wenigstens 40 Patienten mit mindestens 50 ED zu analysieren. Nach dem Update sollten 30 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, um wenigstens 20 Patienten mit mindestens 50 ED zu analysieren. Diese Veränderung resultierte auch in einer Neudefinition der Behandlungsperiode innerhalb der Studie von mindestens 100 ED zu mindestens 50 ED sowie des Streichens der geplanten Zwischenanalyse.</li> <li>• Zusätzliche Informationen bezüglich der Verwendung von bypassing-Produkten.</li> </ul>
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fähigkeit des Studienteilnehmers oder eines Elternteils bzw. Erziehungsberechtigten, das Ziel und die Risiken der Studie zu verstehen und Unterzeichnung einer entsprechenden Einverständniserklärung und Vorhandensein von Autorisierungen, die durch lokale Gesetzgebungen gefordert waren.</li> <li>• Männlich, &lt; 18 Jahre alt</li> <li>• Mindestens <math>\geq 3,5</math> kg schwer</li> <li>• Schwere Hämophilie B, definiert als <math>\leq 2</math> I. E./dl (<math>\leq 2</math> %) endogener FIX-Aktivität, entweder dokumentiert in den Krankenakten oder laut Analyse während der Screeningphase. Patienten, die laut zentralem Labor eine endogene FIX-Aktivität <math>&gt; 2</math> % aufwiesen, wurden ausgeschlossen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historie eines positiven Inhibitortests (positiver Inhibitorbefund unter Verwendung des lokalen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bethesda-Wertes, abhängig vom möglichen Detektionslevel).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historie einer Hypersensitivitätsreaktion im Kontext einer Administration von Eftrenonacog alfa.</li> <li>• Verwendung von Blutkomponenten oder Injektion eines FIX-Konzentrats (inklusive plasmatischen Präparaten) mit Ausnahme von Eftrenonacog alfa.</li> <li>• Injektion von kommerziell verfügbaren Eftrenonacog alfa mehr als 28 Tage vor Screening.</li> <li>• Mehr als 3 Injektionen von kommerziell verfügbaren Eftrenonacog alfa vor Bestätigung der Teilnahmefähigkeit an der Studie.</li> <li>• Andere Gerinnungsstörungen zusätzlich zu Hämophilie B.</li> <li>• Jede parallel bestehende schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten für die Aufnahme in die Studie ungeeignet macht (z. B. HIV-Infektion mit <math>\geq 200</math> CD4-Zellen/<math>\mu</math>l bzw. einer Viruslast <math>&lt; 200</math> Partikel/<math>\mu</math>l oder eine sonstige bekannte angeborene oder erworbene Immundefizienz).</li> <li>• Gleichzeitige systemische Behandlung mit Chemotherapie und / oder immunsuppressiv wirkenden Arzneimitteln. Die Verwendung von inhalativen Steroiden für die Behandlung von Asthma, akuten allergischen Episoden oder ansonsten lebensbedrohlichen Symptomen war erlaubt. Eine solche Behandlung sollte den Zeitraum von 14 Tagen nicht überschreiten.</li> <li>• Vorheriges Auftreten von Anaphylaxie assoziiert mit einer Einnahme von FIX oder intravenösen Immunglobulinen.</li> <li>• Aktuelle Teilnahme (innerhalb der vergangenen 30 Tage) an irgendeiner weiteren klinischen Studie mit anderen Prüfpräparaten.</li> <li>• Unvermögen, die Studienanforderungen zu erfüllen.</li> <li>• Sonstige unspezifizierte Gründe, die den Patienten aus Sicht des Studienarztes oder des Sponsors als ungeeignet für den Studieneinschluss erscheinen lassen.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 24 Studienzentren in insgesamt 11 Ländern durchgeführt: Australien, Dänemark, Frankreich, Irland, Italien, Neuseeland, Niederlande, Polen; Schweden, USA, Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach Bestätigung der Eignung zur Studienteilnahme konnten Patienten nach Entscheidung des Studienarztes zunächst episodisch behandelt werden, bevor mit der geplanten prophylaktischen Behandlung begonnen wurde.</p> <p>Die Dauer der episodischen Behandlung war dabei dem Studienarzt, in Übereinstimmung mit den lokalen Behandlungsstandard, überlassen. Auf Basis des globalen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsstandard kann davon ausgegangen werden, dass die prophylaktische Behandlung spätestens vor oder direkt nach der dritten Episode einer Hämarthrose begann.</p> <p>Die empfohlene Dosis zu Beginn der anschließenden prophylaktischen Behandlung waren 50 I. E./kg KG, wobei Anpassungen der Dosierung und des Dosierungsintervalls basierend auf verfügbaren PK-Analysen, dem nachfolgenden FIX-Aktivitätslevel, physischer Aktivität des Patienten sowie Blutungsmustern in Übereinstimmung mit den lokalen Standards zur prophylaktischen Behandlung möglich waren.</p> <p>Die Behandlung wurde bis zum Erreichen von mindestens 50 ED oder Beendigung der Studie fortgeführt. Dabei konnte die Injektion von Eftrenonacog alfa von geschulten Patienten / Eltern / Betreuern zu Hause vorgenommen werden.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildung von Inhibitoren</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die annualisierte Anzahl an Blutungsereignissen (spontan oder traumatisch) pro Patient</li> <li>• Die annualisierte Anzahl an spontanen Gelenkblutungen pro Patient</li> <li>• Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa für Blutungsepisoden auf Basis einer Vier-Punkte-Bewertungsskala (seitens des Studienarztes für in der Klinik behandelte Blutungsepisoden und seitens des Patienten / Betreuers für alle sonstigen Blutungsepisoden)</li> <li>• Anzahl der ED pro Patient und Jahr</li> <li>• Gesamter annualisierter Verbrauch für die Prophylaxe und Behandlung von Blutungen pro Patient</li> <li>• Anzahl an Injektionen und Dosis pro Injektion Eftrenonacog alfa, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden.</li> <li>• Inkrementelle Recovery von Eftrenonacog alfa</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Endpunkte beinhalteten (unter anderem) Gesundheitsauswertungen auf Basis von PRO. So wurde z. B. der Einfluss der Hämophilie und Behandlung auf den Betreuer ermittelt.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. Item 3b
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Hämophilie B zählt zu den seltenen Erkrankungen. Die Anzahl der für eine Studie zur Verfügung stehenden Patienten ist demnach entsprechend klein. Deswegen basiert die Fallzahl mehr auf klinischen als auf statistischen Überlegungen.</p> <p>Die EMA-Leitlinie zur Durchführung von klinischen Studien</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		mit Faktor-IX-Präparaten wurde dabei berücksichtigt. Ungefähr 30 Patienten mussten mit Eftrenonacog alfa behandelt werden, um für mindestens 20 Patienten mindestens 50 ED in der Studie zu erreichen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine geplante Zwischenanalyse wurde mittels Amendment 2 (siehe Item 3b) gestrichen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend. Die Studie war nicht randomisiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Da es sich um eine nicht vergleichende Studie handelt, sind die dargestellten Ergebnisse deskriptiver Natur.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Bei den Auswertungen der Studie sollten nach folgenden Subgruppen differenziert werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodische / prophylaktische Behandlung</li> <li>• Patienten mit Inhibitoren bzw. Immun-Toleranz-Induktion</li> <li>• Patienten mit Operationen</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden keine Patienten, in die Studie aufgenommen wurden 33 Patienten. b) Alle eingeschlossenen Patienten (33) erhielten die geplante Behandlung. c) Alle 33 Patienten sind in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum von 11/2014 – 08/2019 durchgeführt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet, nachdem mindestens 20 Patienten 50 ED mit Eftrenonacog alfa erreicht haben.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b> ED: Expositionstag; EMA: European Medicines Agency; EPD: Electronic Patient Diary; FIX: Gerinnungsfaktor IX; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; I. E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PUP: Bisher unbehandelte Patienten		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

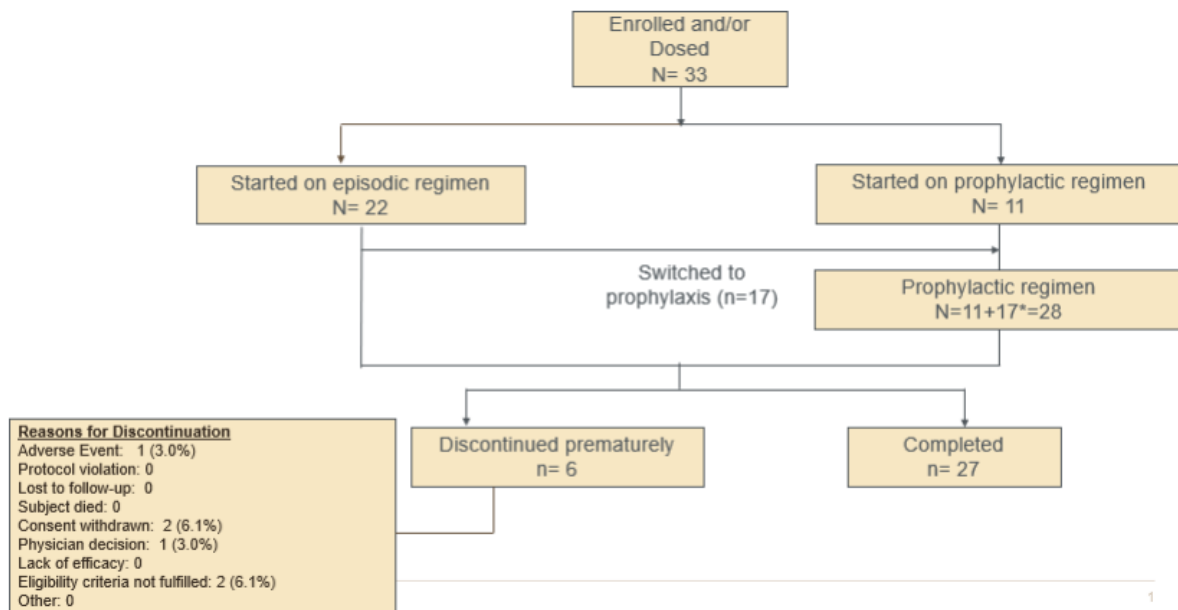


Abbildung 4-10 (Anhang): Patientenfluss in der Studie PUPs B-LONG

Quelle: [114]

**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 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-LONG

**Studie: B-LONG**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll [134]	CTP
Studienbericht [97]	CTR

**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:

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Annualisierte Blutungsraten****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Ansprechen auf die Behandlung****1. Verblindung der Endpunkterheber**



ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

### Endpunkt: Dosierungsintervall

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Annualisierter FIX-Verbrauch****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Änderungen in der körperlichen Aktivität**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Perioperatives Management****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Pharmakokinetik****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Haemo-QoL****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Haem-A-QoL****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---



**Endpunkt: Entwicklung von Inhibitoren****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Sicherheit (UE, SUE, ...)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kids B-LONG

**Studie: Kids B-LONG**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll [135]	CTP
Studienbericht [110]	CTR

**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:

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Annualisierte Blutungsraten****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Ansprechen auf die Behandlung****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

#### 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

#### Endpunkt: Dosierungsintervall

##### 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Annualisierter FIX-Verbrauch****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: EQ-5D-Y VAS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Änderungen in der körperlichen Aktivität****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Perioperatives Management****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Pharmakokinetik****5. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: CHO-KLAT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Entwicklung von Inhibitoren****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Sicherheit (UE, SUE, ...)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---



Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B-YOND

**Studie: B-YOND**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll [136]	CTP
Studienbericht [112]	CTR

**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:

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Annualisierte Blutungsraten****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Ansprechen auf die Behandlung****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

#### 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

#### Endpunkt: Dosierungsintervall

##### 9. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Annualisierter FIX-Verbrauch****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Anzahl an Tagen von der letzten Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: EQ-5D-Y VAS**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---



**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Perioperatives Management****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Pharmakokinetik****9. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: CHO-KLAT****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Haemo-QoL****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Haem-A-QoL****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Entwicklung von Inhibitoren****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Sicherheit (UE, SUE, ...)****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PUPs B-LONG

**Studie: PUPs B-LONG**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll [137]	CTP
Studienbericht [114]	CTR

**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:

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Annualisierte Blutungsraten****13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Anzahl an Injektionen und Dosis, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden**

**13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Ansprechen auf die Behandlung**

**13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

#### 14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

#### Endpunkt: Dosierungsintervall

##### 13. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Annualisierter FIX-Verbrauch****13. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Perioperatives Management****13. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Pharmakokinetik**

**13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Entwicklung von Inhibitoren****13. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

**Endpunkt: Sicherheit (UE, SUE, ...)****13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht vergleichende Studie.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte und nicht kontrolliert Studie. Daher liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa auf Basis der vorgelegten Studie ist dennoch mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*



**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---