

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

*Nonacog beta pegol (Refixia<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

**Modul 4 A**

*Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei  
Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B  
(angeborener FIX-Mangel)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	34
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	36
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	39
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	42
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	51
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	53
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	53
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	53

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	53
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	54
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	54
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	54
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	57
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	57
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	57
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	57
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	58
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	59
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	61
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	61
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	61
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	63
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	63
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	63
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	63
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	64
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	68
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	69
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	69
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	69
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	70
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	70
4.6	Referenzliste.....	71
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>74</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>78</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>80</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>82</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>87</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>120</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Darstellung der pivotalen Phase 3 Studien .....</b>		<b>140</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	12
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	20
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	52
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	52
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	54
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	55
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	55
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	56
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	56

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	58
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	59
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	62
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	62
Tabelle 4-29: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV .....	64
Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	69
Tabelle 4-31: Suchstrategie für RCT in Medline .....	75
Tabelle 4-32: Suchstrategie für RCT in EMBASE .....	76
Tabelle 4-33: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries .....	77
Tabelle 4-34: Suchstrategie nach RCT in dem Studienregistern clinicaltrials.gov.....	78
Tabelle 4-35: Suchstrategie nach RCT in dem Studienregistern EU Clinical Trials Register.....	79
Tabelle 4-36: Suchstrategie nach RCT in dem Studienregistern International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.....	79
Tabelle 4-37: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	80
Tabelle 4-38: Liste der ausgeschlossenen Studien .....	82
Tabelle 4-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Paradigm 5 (NN7999-3774).....	87
Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Paradigm 6 (NN7999-3895).....	106
Tabelle 4-41 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Paradigm 5 (NN7999-3774).....	121
Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Paradigm 6 (NN7999-3895).....	128
Tabelle 4-43: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der Studien Paradigm 5 und Paradigm 6.....	142
Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – ergänzend dargestellte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – ergänzend dargestellte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Studienbeginn – Ergänzende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Annualisierte Blutungsrate (ABR) .....	155
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Gesamtrate der annualisierten Blutungsrate (ABR) aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die ABR - spontane Blutungen - aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die ABR - traumatische Blutungen - aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Annualisierte Blutungsrate (ABR) aus der Studie Paradigm 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die ABR - spontane Blutungen - aus der Studie Paradigm 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die ABR - traumatische Blutungen - aus der Studie Paradigm 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	163
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts TAPQoL .....	164
Tabelle 4-55: Anzahl der jüngsten Kinder in der Altersgruppe von 0-3 zu den Erhebungszeitpunkten in der Studie Paradigm 5 .....	165
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten in der Studie Paradigm 5 für den Fragebogen TAPQoL.....	165
Tabelle 4-57: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - TAPQoL aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts HAEMO-QoL.....	172
Tabelle 4-59: Anzahl der Kinder in den Altersgruppen von 4 - 7 sowie 8 - 12 Jahren zu den Erhebungszeitpunkten in der Studie Paradigm 5.....	173
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten in der Studie Paradigm 5 für den Fragebogen HAEMO-QoL.....	174
Tabelle 4-61: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - HAEMO-QoL aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) .....	181
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus der Studie Paradigm 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
Abbildung 4-2: CONSORT-Flow-Chart zur Studie Paradigm 5 .....	105
Abbildung 4-3: CONSORT-Flow-Chart zur Studie Paradigm 6 .....	119
Abbildung 4-4: Mittlere PEG-Plasmakonzentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) - SAS.....	187

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABR	Annualisierte Blutungsrate ( <i>Annualized Bleeding Rate</i> )
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i>
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	Fläche unter der Kurve ( <i>Area Under the Curve</i> )
BMI	Body-Mass-Index
BU	Bethesda-Einheit ( <i>Bethesda Unit</i> )
C <sub>30min</sub>	FIX-Aktivität nach 30 Minuten
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
CL	Clearance
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ED	Expositionstag ( <i>Exposure Day</i> )
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EHL	Verlängerte Halbwertszeit ( <i>Extended Half-Life</i> )
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EOT	Studienende ( <i>End Of Trial</i> )
EU-CTR	<i>Clinical Trials Register</i> der Europäischen Union
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIX	(Blutgerinnungs-) Faktor IX
FPFV	Erste Visite des ersten Patienten ( <i>First Patient First Visit</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Haemo-QoL	<i>Quality of life assessment instrument for children and adolescents with Haemophilia</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HCP	Wirtszellproteine ( <i>Host Cell Protein</i> )
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
ICH	Intrakranielle Blutung ( <i>Intracranial hemorrhage</i> )
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
I.E.	Internationale Einheit
IFU	Inhibitor-Nachuntersuchung ( <i>Inhibitor Follow-Up</i> )
IgE	Immunglobulin E
IMP	Prüfarzneimittel ( <i>Investigational Medicinal Product</i> )
IMPD	Dossier zum Prüfarzneimittel ( <i>Investigator Medicinal Product Dossier</i> )
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR <sub>30 min</sub>	Inkrementelle Wiederfindungsrate nach 30 Minuten ( <i>Incremental Recovery</i> )
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
IV/WRS	Interaktives web-basiertes Sprachdialogsystem ( <i>Interactive Voice Web Response System</i> )
IWRS	Interaktives web-basiertes Dialogsystem ( <i>Interaktive Web Response System</i> )
KI	Konfidenzintervall
LAR	Gesetzlich bevollmächtigter Vertreter ( <i>Legally Authorised Representative</i> )
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LPLV	Letzte Visite des letzten Patienten ( <i>Last Patient Last Visit</i> )
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MESI	Medizinisches Ereignis von besonderem Interesse ( <i>Medical Event of Special Interest</i> )
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
PEG	Polyethylenglycol
PK	Pharmakokinetik
PMDA	<i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PTPs	Vorbehandelte Patienten ( <i>Previously Treated Patients</i> )
PRO	Von den Patienten berichtete Ergebnisse ( <i>Patient Reported Outcomes</i> )
PUPs	Zuvor unbehandelte Patienten ( <i>Previously Untreated Patients</i> )
PYE	<i>Patient-Years of Exposure</i>
RCT	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SD	Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL	Nicht verlängerte Halbwertszeit ( <i>Standard Half-Life</i> )
SMQs	<i>Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TAPQoL	<i>Preschool Children Quality of Life Questionnaire</i> der niederländischen Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung am Universitätsklinikum Leiden
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschte Ereignisse
USA	<i>United States of America</i>
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol (Refixia®) anhand der folgenden Fragestellung zu untersuchen:

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Nonacog beta pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten<sup>1</sup> im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Blutgerinnungs-Faktor-IX-[FIX]-Mangel), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Sinne von § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V?

Die zugelassene Dosierung für die intravenöse Gabe von Nonacog beta pegol für die Prophylaxe sind 40 I.E./kg einmal wöchentlich. Bei der akuten Behandlung von Blutungen ist eine Einzeldosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol angezeigt, bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen beträgt die empfohlene Dosis 80 I.E./kg.

Als ZVT wird im vorliegenden Dossier die Behandlung mit rekombinanten FIX-Präparaten benannt. Die ZVT basiert im Grundsatz auf der Herleitung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertungen von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) [1], sowie dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit erblich bedingter Hämophilie B vom 22. Juni 2017 [2].

Für die hier maßgebliche Population der Patienten im Alter von < 12 Jahren können jedoch die verfügbaren plasmatischen FIX-Präparate nicht einbezogen werden, da diese nicht den Anforderungen von § 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. den Bestimmungen des 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entsprechen. So ist keines der vier in Deutschland auf dem Markt befindlichen plasmatischen FIX-Präparate für die relevante Zielpopulation insgesamt zugelassen bzw. entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet.

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch zudem aus, dass vorausgesetzt wird, „dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FIX substituierungspflichtige Patienten mit Hämophilie handelt“ [2].

Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der bestverfügbaren Evidenz dargestellt werden. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend sind

---

<sup>1</sup> Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung im gesamten Modul geschlechtsübergreifend verwendet.

Studien höchster Evidenzstufe randomisierte, kontrollierte Studien (*Randomised Controlled Trial*, RCT).

### Datenquellen

Eine bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben keine vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol herangezogen werden könnten.

Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 in Anhang 4-G dargestellt. Das Design und die Durchführung der Studien folgen den Vorgaben der Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) [3], d. h. es handelt sich um einarmige, nicht vergleichende Studien. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps formuliert (vgl. Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
<b>Patientenpopulation</b>	E1	Kinder < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	A1	Andere Patientenpopulationen als E1
<b>Intervention</b>	E2	Therapie mit Nonacog beta pegol in zugelassener Dosierung	A2	Andere Interventionen als E2
<b>Vergleichsintervention/ Komparator</b>	E3	Rekombinante FIX-Präparate <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonacog alfa (Benefix<sup>®</sup>)</li> <li>• Nonacog gamma (Rixubis<sup>®</sup>)</li> <li>• Albutreponacog alfa (Idelvion<sup>®</sup>)</li> <li>• Eftreponacog alfa (Alprolix<sup>®</sup>)</li> </ul>	A3	Andere Vergleichsinterventionen als E3
<b>Endpunkte</b>	E4	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit werden berichtet.	A4	Keine Angabe zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
<b>Studientyp</b>	E5	RCT	A5	Studie ist keine RCT
<b>Studiendauer</b>	E6	Studiendauer von mindestens sechs Monaten	A6	Studien mit einer Studiendauer kürzer als in E6 definiert

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<b>Publikations- typ</b>	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7 Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
<b>Sprache</b>	E8	Deutsch oder Englisch	A8 Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie, <i>Randomized Controlled Trials</i>			

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

Im Rahmen der Recherche wurden keine relevanten Studien identifiziert. Aus Gründen der Transparenz werden jedoch die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt.

Zur Bewertung der Aussagekraft der ergänzend dargestellten Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studienebene als auch für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Die detaillierte Darstellung findet sich in Anhang 4-F.

Das Design und die Methodik der Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 werden ausführlich beschrieben und entsprechend der *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Vorgaben (Items 2b bis 14) einschließlich eines CONSORT-Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt.

Die Ergebnisse der Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol werden in Anhang 4-G für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Die Ergebnisse dieser Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Das Design der beiden Studien wird im Folgenden beschrieben:

#### *Studiendesign der Paradigm 5*

Paradigm 5 ist eine einarmige, multinationale, Open-Label-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von Nonacog beta pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen (spontan und traumatisch) bei pädiatrischen männlichen vorbehandelten Patienten (*Previously Treated Patients*, PTPs) (bei Einschluss 12

Jahre oder jünger) mit Hämophilie B mit einer FIX Aktivität von  $\leq 2\%$ . Die Studie besteht aus einer Hauptphase und einer Verlängerungsphase. Die Dauer der Hauptphase beträgt für jeden Patienten mindestens 52 Wochen. Die Verlängerungsphase wird fortgesetzt, bis der letzte Patient das 12. Lebensjahr vollendet hat und an einer planmäßigen oder EOT-Visite teilgenommen hat. Die Studie umfasst einen Behandlungsarm, in dem alle Patienten einmal wöchentlich 40 I.E./kg Nonacog beta pegol zur Prophylaxe erhalten. In der Verlängerungsphase wird das gleiche Dosierungsschema verabreicht. Darüber hinaus wird Nonacog beta pegol während der Hauptphase und während der Verlängerungsphase im Falle von Blutungen verabreicht. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Nutzendossiers läuft die Studie Paradigm 5 noch. Die Hauptphase der Studie ist abgeschlossen und für die Verlängerungsphase liegt ein Datenschnitt vor. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Studie Paradigm 5 befindet sich in Anhang 4-E.

#### *Studiendesign der Paradigm 6*

Paradigm 6 ist eine einarmige, multinationale, Open-Label-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen (spontan und traumatisch) bei pädiatrischen männlichen nicht vorbehandelten Patienten (*Previously Untreated Patients*, PUPs) (bei Einschluss jünger als 6 Jahre) mit Hämophilie B mit einer FIX Aktivität von  $\leq 2\%$ . Die Studie umfasst einen Behandlungsarm, in dem Patienten mit 40 I.E./kg Nonacog beta pegol behandelt werden. Darüber hinaus wird Nonacog beta pegol im Falle von Blutungen verabreicht. Die Studie besteht aus vier Teilen: Screening, Hauptphase (inklusive optionaler Präprophylaxe) und Verlängerungsphase bis zum EOT. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Nutzendossiers ist die Studie Paradigm 6 abgeschlossen und es liegt der finale Studienbericht vor. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Studie Paradigm 6 befindet sich in Anhang 4-E.

#### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Nonacog beta pegol ist mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) bereits nachgewiesen. Für Nonacog beta pegol liegen keine vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT herangezogen werden können. Der Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol basiert folglich nicht auf Studien, die es erlauben würden, eine endpunktbezogene Darstellung vorzunehmen.

Der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol besteht aus den Produkteigenschaften des Wirkstoffes Nonacog beta pegol, konkret einem verbesserten pharmakokinetischen Profil, einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben, sowie der belegten Wirksamkeit und Sicherheit basierend auf Langzeitdaten für die besonders vulnerable Gruppe der Patienten < 12 Jahren.

#### ***Vorteile durch das günstige pharmakokinetische Profil von Nonacog beta pegol***

Mit allen FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit (*Extended Half-Life*, EHL) können die Injektionsintervalle im Rahmen einer Prophylaxe deutlich verlängert und gleichzeitig die FIX-Talspiegel erhöht werden. Für die Patienten bedeuten die hohen FIX--Talspiegel eine geringere

Anzahl notwendiger Behandlungen im Vergleich zu FIX-Präparaten ohne verlängerte Halbwertszeit (*Standard Half-Life*, SHL), welche zwei- bis dreimal pro Woche angewendet werden müssen. Zugleich entsteht in der konkreten Therapiesituation ein individueller Spielraum, je nachdem ob die Erhöhung des FIX-Talspiegels oder die Senkung der Injektionsfrequenz im Vordergrund des Patientenbedarfs steht.

In Studien wurde für Nonacog beta pegol die Halbwertszeit von 115 Stunden bei  $\geq 18$ -Jährigen und 103 Stunden bei 13- bis 17-Jährigen im Steady State ermittelt sowie 70 - 76 Stunden bei einmaliger Dosisgabe bei Patienten  $\leq 12$  Jahren [4].

Die besonders hohen Talspiegel, die durch die verlängerte Halbwertszeit von Nonacog beta pegol erzielt werden können, ermöglichen Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität in Beruf und Alltag, ohne gleichzeitig das Risiko für Blutungsereignisse zu erhöhen. Durch die gute Abdeckung der Patienten mit FIX werden zudem Folgeschäden wie Gelenkschäden und Schmerzen reduziert. Die Vorteile des PK-Profiles von Nonacog beta pegol- sind auch ein Grund für die niedrigen Annualisierten Blutungsraten (*Annualized Bleeding Rate*, ABR) in den ergänzend dargestellten Studien Paradigm 5 und Paradigm 6. So ergab sich bei PTPs (Paradigm 5) während einer mittleren Behandlungsdauer von 6,03 Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungen von 0,85 Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,51 - 1,40. Für zuvor unbehandelte Patienten (Paradigm 6) ergab sich nach einer mittleren Behandlungsdauer von 3,8 Jahren in der Prophylaxe eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungen von 0,71 Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,41 - 1,22. Studien zu anderen EHL-FIX-Präparaten zeigten in dieser Altersgruppe eine mittlere ABR von 1,8 bis 3,8 [1].

Das im Vergleich zu den plasmatischen und rekombinanten SHL-FIX-Präparaten verbesserte pharmakokinetische Profil mit verlängerter Halbwertszeit von Nonacog beta pegol ermöglicht längere Injektionsintervalle, wodurch eine verbesserte Therapieadhärenz, sowie höhere FIX-Talspiegel zu erwarten sind. Ein häufiges Injektionsschema ist einer der am häufigsten genannten Gründe für eine schlechte Adhärenz [5]. Folglich ist durch eine weniger häufige Verabreichung eine verbesserte Therapieadhärenz erwartbar [6]. Hierdurch können langfristige und stark beeinträchtigende Folgeschäden wie z. B. Gelenkschäden und hieraus resultierende Schmerzen und Immobilität reduziert werden. Darüber hinaus wird das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken reduziert.

Ein Alleinstellungsmerkmal von Nonacog beta pegol gegenüber anderen FIX-Präparaten besteht darin, dass im Steady-State eine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität nach der Verabreichung nicht erforderlich ist [4]. Dies ist in der überlegenen Pharmakokinetik von Nonacog beta pegol begründet. Unter Nonacog beta pegol Prophylaxe konnten in allen Altersgruppen mittlere FIX-Spiegel im Steady-State von  $\geq 15$  % I.E./mL erreicht werden. [4]. Bei Albutrepenonacog alfa, Eftretonacog alfa sowie den SHL FIX-Präparaten, wird hingegen eine Überwachung der FIX-Aktivität während der Behandlung empfohlen, um die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung festzulegen [7-14].

### ***Verbesserte Integration der Patienten in ein normales soziales Leben***

Nonacog beta pegol verfügt über eine hohe Thermostabilität, wodurch Einschränkungen in der Handhabung des Medikaments vermieden werden. Nonacog beta pegol kann einmalig bis zu sechs Monate bei einer Temperatur von bis zu 30°C gelagert werden [4].

Die Vermeidung von Einschränkungen und die Erhöhung der Flexibilität in der Handhabung führen zu einer Verbesserung der Teilnahme an altersgerechten sozialen Aktivitäten, sowie zu einer Erleichterung bei der prophylaktischen Selbstbehandlung mit einem FIX-Produkt im alltäglichen Lebensumfeld der Hämophilie B Patienten.

Insgesamt werden durch das ausgesprochen günstige pharmakokinetische Profil sowie die erhöhte Thermostabilität eine verbesserte Integration in ein normales soziales Leben erzielt, was nach den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer ein eigenständiges Therapieziel bei der Behandlung der Hämophilie darstellt [15] und zudem erwartbar mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht.

### ***Belegte Wirksamkeit und Sicherheit durch Langzeitdaten***

Für die besonders vulnerablen Hämophilie B Patienten in der Altersgruppe  $\leq 12$  Jahren wurde für Nonacog beta pegol das bislang größte klinische Phase 3 Studienprogramm in der Gruppe der rekombinanten EHL-FIX-Präparate durchgeführt [8, 12]. In den Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 wurden 25 bzw. 51 Patienten im Rahmen einer Prophylaxebehandlung mit Nonacog beta pegol behandelt [16]. Die Ergebnisse dieser beiden Studien werden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

Bis zum aktuellen Datenschnitt der Paradigm 5 Studie hatten die PTPs eine durchschnittliche Therapiedauer von 6,03 Jahren und über 7.900 Expositionstagen mit Nonacog beta pegol [16]. Im Rahmen der Studie Paradigm 6 hatten die PUPs eine durchschnittliche Therapiedauer von 3,8 Jahren in der Prophylaxe und über 10.000 Expositionstagen mit Nonacog beta pegol [17].

In den klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Nonacog beta pegol gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Außer den bereits allgemein für rekombinante Faktorpräparate bekannten Sicherheitsrisiken, wurden keine zusätzlichen Risiken identifiziert.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nonacog beta pegol, die zu hohen Talspiegeln, zu geringen Blutungsraten sowie gemeinsam mit der sehr guten Thermostabilität zu einer hohen Flexibilität in Therapie und Anwendung führen, werden demnach ergänzt um das bislang größte Studienprogramm zur Sicherheit und Verträglichkeit für Kinder mit Hämophilie B [8, 12, 18].

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

Hämophilie B ist aktuell eine unheilbare Erkrankung. Betroffene Patienten müssen lebenslang durch die Substitution von FIX behandelt werden. Entsprechend sind die in den Leitlinien

formulierten Therapieziele sowie der dort benannte therapeutische Bedarf als richtungsweisend anzusehen [15, 19-21]:

- Verhütung von Blutungen,
- Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- Integration des Patienten in ein normales soziales Leben.

Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungen und deren Konsequenzen ist eine Prophylaxe mit FIX-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und/oder lebensbedrohlichen Blutungen angezeigt [6, 15, 22, 23].

Vor 2016 bildeten plasmatische und rekombinante SHL-FIX-Präparate den Therapiestandard für die Behandlung der Hämophilie B in Deutschland. Die kurze Halbwertszeit dieser Präparate führt dazu, dass ein Bedarf an häufigen Applikationen (zur Aufrechterhaltung optimaler FIX-Aktivitätslevel) besteht, wodurch wiederholt venöse Zugänge notwendig sind. Die häufige Verabreichung der Dosen schränkt die täglichen Aktivitäten der Patienten stark ein. Fehlende Therapieadhärenz ist daher einer der am häufigsten zitierten Gründe für das Scheitern einer Prophylaxebehandlung [24]. Dieses Problem führte zur Entwicklung von EHL-FIX-Präparaten.

Als ein EHL-FIX-Präparat deckt Nonacog beta pegol einen therapeutischen Bedarf in der Patientenpopulation der < 12-Jährigen mit Hämophilie B [4, 16, 17]:

- In den klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Nonacog beta pegol gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.
- Die besonders hohen Talspiegel, die durch die verlängerte Halbwertszeit von Nonacog beta pegol erzielt werden können, ermöglichen Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität in Schule und Alltag, ohne gleichzeitig das Risiko für Blutungsereignisse zu erhöhen.
- Durch die gute Abdeckung der Patienten mit FIX werden zudem möglicherweise Folgeschäden wie Gelenkschäden und Schmerzen reduziert.
- Häufige Applikationen stellen vor allem für Kinder eine Belastung dar. Die geringe Applikationsfrequenz von Nonacog beta pegol behebt ein bekanntes Hemmnis für gute Therapieadhärenz. Das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken wird reduziert.
- Insgesamt wird durch das ausgesprochen günstige pharmakokinetische Profil sowie die erhöhte Thermostabilität eine verbesserte Integration in ein normales soziales Leben ermöglicht.

In der Gesamtschau bestehen für Nonacog beta pegol für Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B Vorteile in der reduzierten Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz und hoher Blutungskontrolle sowie einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben. Demnach liegt ein Zusatznutzen vor, der aber aufgrund der Datenlage nicht quantifizierbar ist.

Bedingt durch das seltene Auftreten der Hämophilie B, die damit einhergehenden besonderen Herausforderungen in der Durchführung klinischer Studien für FIX-Präparate und das daraus resultierende einarmige Design der Studien, basiert der Nachweis des Zusatznutzens entsprechend §5 Abs. 3 AM-NutzenV auf Unterlagen der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees). Folglich liegt für die Aussagesicherheit der eingereichten Unterlagen ein Anhaltspunkt vor. Zusammenfassend wird für Nonacog beta pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

## 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.*

Nonacog beta pegol wird zur akuten Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit erblich bedingter Hämophilie B eingesetzt [4]. Nonacog beta pegol ist bereits seit 2017 für die Behandlung von Patienten  $\geq 12$  Jahren zugelassen [18]. Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung vorgelegt und bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren [4].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol anhand der folgenden Fragestellung zu untersuchen:

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Nonacog beta pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), im Vergleich zur ZVT im Sinne von § 35a SGB V?

Die zugelassene Dosierung für die intravenöse Gabe von Nonacog beta pegol für die Prophylaxe sind 40 I.E./kg einmal wöchentlich. Bei der akuten Behandlung von Blutungen ist eine Einzeldosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol angezeigt, bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen beträgt die empfohlene Dosis 80 I.E./kg.

Als ZVT wird im vorliegenden Dossier die Behandlung mit rekombinanten FIX-Präparaten benannt. Die ZVT basiert im Grundsatz auf der Herleitung der ZVT des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertungen von Albutrepenonacog alfa, sowie dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren mit erblich bedingter Hämophilie B vom 22. Juni 2017 [1, 2].

Für die hier maßgebliche Population der Patienten im Alter von < 12 Jahren können die verfügbaren plasmatischen FIX-Präparate nicht einbezogen werden, da diese nicht den Anforderungen von § 6 AM-NutzenV bzw. den Bestimmungen des 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entsprechen. So ist keines der vier in Deutschland auf dem Markt befindlichen plasmatischen FIX-Präparate für die relevante Zielpopulation insgesamt zugelassen bzw. entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet.

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch zudem aus, dass vorausgesetzt wird, „dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FIX substituierungspflichtige Patienten mit Hämophilie handelt“ [2].

Patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet Hämophilie B sind im Allgemeinen Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Nähere Erläuterungen finden sich im Abschnitt 4.2.2.

Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz dargestellt werden. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend sind Studien höchster Evidenzstufe RCT.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann

beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps formuliert (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
<b>Patientenpopulation</b>	E1	Kinder < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	A1	Andere Patientenpopulationen als E1
<b>Intervention</b>	E2	Therapie mit Nonacog beta pegol in zugelassener Dosierung	A2	Andere Interventionen als E2
<b>Vergleichsintervention/ Komparator</b>	E3	Rekombinante FIX-Präparate <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonacog alfa (Benefix<sup>®</sup>)</li> <li>• Nonacog gamma (Rixubis<sup>®</sup>)</li> <li>• Albutrepenonacog alfa (Idelvion<sup>®</sup>)</li> <li>• Eftrenonacog alfa (Alprolix<sup>®</sup>)</li> </ul>	A3	Andere Vergleichsinterventionen als E3
<b>Endpunkte</b>	E4	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit werden berichtet.	A4	Keine Angabe zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
<b>Studientyp</b>	E5	RCT	A5	Studie ist keine RCT
<b>Studiendauer</b>	E6	Studiendauer von mindestens sechs Monaten	A6	Studien mit einer Studiendauer kürzer als in E6 definiert
<b>Publikationstyp</b>	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata,

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
		Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen	
<b>Sprache</b>	E8 Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie, <i>Randomized Controlled Trials</i>			

## Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

### *Patientenpopulation (E1/A1)*

Nonacog beta pegol ist gemäß Fachinformation angezeigt zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)“ [4]. Nonacog beta pegol ist bereits seit 2017 für Patienten  $\geq 12$  Jahren zugelassen [18]. Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung vorgelegt und bezieht sich ausschließlich auf die Altersgruppe der Kinder  $< 12$  Jahren [4].

### *Intervention (E2/A2)*

Nonacog beta pegol wird intravenös appliziert. Die zugelassene Dosierung von Nonacog beta pegol für die Prophylaxe sind 40 I.E./kg einmal wöchentlich. Bei der akuten Behandlung von Blutungen ist eine Einzeldosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol angezeigt, bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen beträgt die empfohlene Dosis 80 I.E./kg.

### *Vergleichsintervention/Komparator (E3/A3)*

Nonacog beta pegol war für die Behandlung von Patienten  $\geq 12$  Jahren bereits im Jahr 2017 Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens gemäß § 35a SGB V [25]. Im Vorfeld dieses Verfahrens fand am 22. Juni 2017 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2017 B 054). Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs hat der G-BA das Ergebnis seiner Herleitung der ZVT gemäß § 35a SGB V für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B mitgeteilt: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“ [2]. Eine spezifische ZVT für Patienten im Alter von  $< 12$  Jahren hat der G-BA bislang nicht festgelegt.

Für die hier maßgebliche Population der Patienten im Alter von  $< 12$  Jahren können die verfügbaren plasmatischen FIX-Präparate nicht einbezogen werden, da diese nicht den Anforderungen von § 6 AM-NutzenV bzw. den Bestimmungen des 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entsprechen. So ist keines der vier in Deutschland auf dem Markt befindlichen plasmatischen FIX-Präparate für die relevante

Zielpopulation insgesamt zugelassen bzw. entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet.

Novo Nordisk weist darauf hin, dass rekombinante FIX-Präparate patientenrelevante Vorteile gegenüber plasmatischen FIX-Präparaten aufweisen. Eine Vergleichbarkeit wird daher insbesondere innerhalb der Produktgruppe der rekombinanten FIX-Präparate gesehen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wird im vorliegenden Dossier die Behandlung mit rekombinanten FIX-Präparaten benannt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante FIX-Präparate“ [2].

#### ***Endpunkte (E4/A4)***

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechend den Vorgaben aus § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bewertet. Es werden daher nur Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt untersucht haben.

Eine detaillierte Darstellung eingeschlossener patientenrelevanter Endpunkte findet sich in Anhang 4-G des vorliegenden Dossiers.

#### ***Studientyp (E5/A5)***

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2, ist „die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ Basis für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend sind Studien höchster Evidenzstufe RCTs. Das Heranziehen von Studien geringerer Evidenz bedarf nach Satz 3 bis 5 desselben Paragraphen einer gesonderten Begründung [26].

Die Informationsbeschaffung für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nonacog beta pegol zur Behandlung bei Kindern in der Altersgruppe < 12 Jahren wird daher lediglich für Studien der höchsten Evidenzstufe (RCTs) durchgeführt.

#### ***Studiendauer (E6/A6)***

Das Einschlusskriterium Studiendauer ergibt sich aus der Empfehlung der EMA-Leitlinie zur Planung und Durchführung von Studien für rekombinante und plasmatische FIX-Präparate [3]. Es werden daher nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens sechs Monaten eingeschlossen.

**Publikationstyp (E7/E8)**

Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin in die Bewertung eingeschlossen werden sollen und deren Qualität auf Basis des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements beurteilt werden soll, werden nur solche Publikationen eingeschlossen, die eine Beurteilung der Qualität der Studie gemäß den genannten Maßstäben zulassen. Insbesondere müssen eingeschlossene Studien primäre Studiendaten enthalten, um den Zusatznutzen von Nonacog beta pegol bewerten zu können [27].

**Sprache (E8/A8)**

Da Englisch die internationale Wissenschaftssprache ist, aber für die Nutzenbewertung in Deutschland auch in Deutsch publizierte Studienergebnisse relevant sind, werden Publikationen in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen.

**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 bibliographische Literaturrecherche wurde am 07.07.2023 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nonacog beta pegol) wurde ein validierter RCT-Filter angewandt [28]. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen. Die Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A gelistet, die ausgeschlossenen Veröffentlichungen befinden sich in Anhang 4-C.

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

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](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/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 07.07.2023 in den folgenden Registern:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- *Clinical Trials Register* der Europäischen Union (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu))
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP, <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie vorgenommen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B gelistet, eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

Falls bei der bibliographischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol relevant sind, wurde im Clinical Data Suchportal der EMA sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten gesucht.

#### 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>2</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.*

---

<sup>2</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

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Nonacog beta pegol durchgeführt. Falls bei der bibliographischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol in dem dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet relevant sind, so wurde auf der Internetseite des G-BA über das allgemeine Suchfeld nach ergänzenden Daten zu diesen Studien gesucht. Darüber hinaus wurden alle Dokumente, die auf der Internetseite des G-BA zur Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren mit Hämophilie B hinterlegt sind (Vorgangsnummer 2017-11-01-D-322), nach ergänzenden Daten zu den identifizierten Studien durchsucht. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 07.07.2023 durchgeführt.

#### 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.*

Sowohl die bibliographische Literaturrecherche als auch die Suche in Studienregistern wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den im Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse erhalten, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screenings der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei*

*nicht randomisierten vergleichenden Studien)*

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Es wurde keine relevante RCT identifiziert. Daher entfallen die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der Studien.

Es wird jedoch aus Gründen der Transparenz das Verzerrungspotenzial der für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 in Anhang 4-F bewertet. Die Ergebnisse der pivotalen Studien werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die Kriterien für das Design der Studien im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Nonacog beta pegol stehen im Einklang mit den vom Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) der EMA entwickelten Leitlinien. Die EMA fordert für die Zulassung neuer FIX-Präparate weder explizit noch implizit die Durchführung vergleichender Studien [3]. Grundlage der Zulassungsentscheidung der EMA für den im Rahmen dieser Nutzenbewertung zu bewertenden Wirkstoff Nonacog beta pegol zur Behandlung von Kindern mit Hämophilie B in der Altersgruppe < 12 Jahren waren sowohl die vorliegende Evidenz aus Studien mit jugendlichen und erwachsenen Patienten, als auch die Ergebnisse der für die Zulassungserweiterung pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 [18]. Hierbei handelt es sich um einarmige, multinationale, nicht kontrollierte Open-Label-Studien.

Die Bewertung der pivotalen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

### **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns ein, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Behandlern. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll und im Studienbericht verglichen. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik (auch von Interimsanalysen) und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einstufung als niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und zu weiteren potenziell verzerrenden Aspekten berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

## **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>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</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.*

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2, der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde keine relevante RCT identifiziert. Daher entfallen die Dokumentation und die Beschreibung des Designs und der Methodik in Abschnitt 4.3.1.

Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 in Anhang 4-E entsprechend den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) beschrieben. Die Ergebnisse der Studien werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

#### **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)*

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>4</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>5</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.

*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.*

Es liegt keine relevante RCT vor, daher entfällt die Darstellung der Patientencharakteristika und der patientenrelevanten Endpunkte.

Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 dargestellt. Die Ergebnisse der Studien werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die Patientencharakteristika, die statistischen Methoden, sowie die Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte der pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 werden in Anhang 4-G beschrieben.

#### **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>6</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

---

<sup>6</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.

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>7</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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</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.*

Nicht zutreffend

#### 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.

---

<sup>7</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.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

*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.*

Nicht zutreffend

#### **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.*

Nicht zutreffend

#### 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>9</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>10</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>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</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

---

<sup>9</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>10</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>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</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.*
- *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.*

Nicht zutreffend

---

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>15</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>16</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.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend, es wurden keine relevanten Studien identifiziert. <sup>a</sup>					
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.					

Es liegen keine RCT mit Nonacog beta pegol vor, welche ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden.

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

Stand der Informationen in Tabelle 4-4 ist der 07.07.2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-4: 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	

Es liegen keine RCT mit Nonacog beta pegol vor, welche ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden.

#### 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.*

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien wurde am 07.07.2023 durchgeführt und hat insgesamt 41 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 22 Treffer als Dubletten identifiziert. 12 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden sieben Publikationen wurden im Volltext gesichtet (siehe Abbildung 4-1).

Die verbleibenden sieben Publikationen entsprechen den Studien NCT00956345 (Paradigm 1), NCT01333111 (Paradigm 2), NCT01386528 (Paradigm 3), NCT01395810 (Paradigm 4), NCT01467427 (Paradigm 5), NN7999-3895 (Paradigm 6) und NCT03075670 (Paradigm 7) des pharmazeutischen Unternehmers und wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C). Fünf der sieben Publikationen beziehen sich auf mehrere der oben genannten Studien.

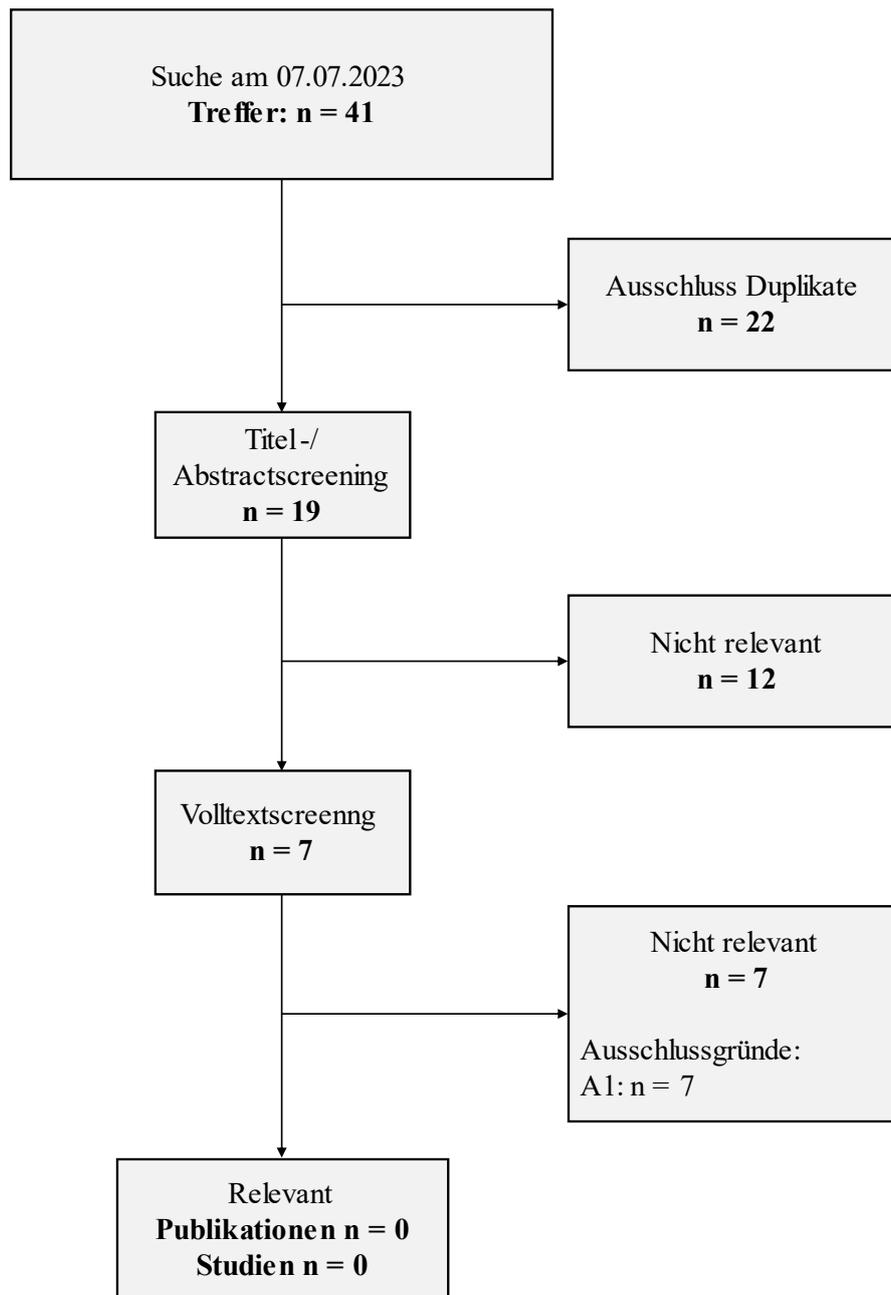


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-3) 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 4-5: 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 wurden keine relevanten Studien identifiziert. <sup>b</sup>				
<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>b: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder &lt; 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p>				

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

Die letzte Suche nach RCT mit Nonacog beta pegol in Studienregistern hat am 07.07.2023 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

#### 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 4-3) 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 4-6: 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, es wurden keine relevanten Studien identifiziert <sup>b</sup>				
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G BA</p> <p>b: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder &lt; 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p>				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 letzte Suche nach RCT mit Nonacog beta pegol auf der Internetseite des G-BA hat am 07.07.2023 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

Tabelle 4-7: 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])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>e</sup>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister- einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder &lt; 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</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 4-8: 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 wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>						
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.						

Tabelle 4-9: 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 wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>			
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.			

Tabelle 4-10: 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 wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>				
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.				

*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 wurde keine relevante Studie identifiziert

#### 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 4-11: 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 wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>							
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>					
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.					

#### 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 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>
	a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

*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 4-14: 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 wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>						
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

*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 4-15: 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 wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>	
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.	

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

*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 wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>						
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 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 4-17: 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 wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>						
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.						

*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 wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### **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 wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

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

**Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>					
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.					

#### 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 Endpunkzebene 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 4-19: 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, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>					
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>	
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>						
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>	
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.	

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

*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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### **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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-23: 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, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>						
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.						

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>					
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.					

#### 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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>	
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.	

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 4-26: 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, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>				
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

*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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### **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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>					
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.					

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert <sup>a</sup>	
a: Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.	

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **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.*

Eine bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben keine vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol herangezogen werden könnten.

Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 in Anhang 4-G dargestellt. Bei den Studien handelt es sich entsprechend den Vorgaben der Richtlinie der EMA [3] um einarmige, nicht vergleichende Studien. Die Ergebnisse dieser beiden Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Bedingt durch das seltene Auftreten der Hämophilie B, die damit einhergehenden besonderen Herausforderungen in der Durchführung klinischer Studien für FIX-Präparate und das daraus resultierende einarmige Design der Studien, basiert der Nachweis des Zusatznutzens entsprechend §5 Abs. 3 AM-NutzenV auf Unterlagen der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees). Daher wird für die aus den

eingereichten Unterlagen abgeleiteten Aussagen zum Zusatznutzen ein **Anhaltspunkt als Aussagesicherheit** festgelegt.

Tabelle 4-29: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

#### 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.*

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Nonacog beta pegol ist mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) bereits nachgewiesen. Für Nonacog beta pegol liegen keine vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT herangezogen werden könnten. Der Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol basiert folglich nicht auf Studien, die es erlauben würden, eine endpunktbezogene Darstellung vorzunehmen.

Der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol besteht aus den Produkteigenschaften des Wirkstoffes Nonacog beta pegol, konkret einem verbesserten PK-Profil, einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben, sowie der belegten Wirksamkeit und Sicherheit basierend auf Langzeitdaten für die besonders vulnerable Gruppe der Patienten < 12 Jahren.

### ***Vorteile durch das günstige PK-Profil von Nonacog beta pegol***

Mit allen EHL-FIX-Präparaten können die Injektionsintervalle im Rahmen einer Prophylaxe deutlich verlängert und gleichzeitig die FIX-Talspiegel erhöht werden. Für die Patienten bedeutet dies hohe FIX-Talspiegel und eine geringere Anzahl notwendiger Behandlungen im Vergleich zu SHL-FIX-Präparaten, welche zwei- bis dreimal pro Woche angewendet werden müssen. Zugleich entsteht in der konkreten Therapiesituation ein individueller Spielraum, je nachdem ob die Erhöhung des FIX-Talspiegels oder die Senkung der Injektionsfrequenz im Vordergrund des Patientenbedarfs steht.

In Studien wurde für Nonacog beta pegol die Halbwertszeit von 115 Stunden bei  $\geq 18$ -Jährigen und 103 Stunden bei 13- bis 17-Jährigen im Steady State ermittelt sowie 70 - 76 Stunden bei einmaliger Dosisgabe bei Patienten  $\leq 12$  Jahren [4].

Die besonders hohen Talspiegel, die durch die verlängerte Halbwertszeit von Nonacog beta pegol erzielt werden können, ermöglichen Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität in Beruf und Alltag, ohne gleichzeitig das Risiko für Blutungsereignisse zu erhöhen. Davon profitieren sämtliche Patienten. Durch die gute Abdeckung der Patienten mit FIX werden zudem Folgeschäden wie Gelenkschäden und Schmerzen reduziert. Die Vorteile des PK-Profiles von Nonacog beta pegol sind auch ein Grund für die niedrigen ABR in den Studien Paradigm 5 und Paradigm 6. So ergab sich bei vorbehandelten Patienten (Paradigm 5) während einer mittleren Behandlungsdauer von 6,03 Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungen von 0,85 Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,51 - 1,40. Für zuvor unbehandelte Patienten (Paradigm 6) ergab sich nach einer mittleren Behandlungsdauer von 3,8 Jahren in der Prophylaxe eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungen von 0,71 Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,41 - 1,22. Studien zu anderen EHL-FIX-Präparaten zeigten in dieser Altersgruppe eine mittlere ABR von 1,8 bis 3,8 [29].

Das im Vergleich zu den plasmatischen und rekombinanten SHL-FIX-Präparaten verbesserte pharmakokinetische Profil mit verlängerter Halbwertszeit von Nonacog beta pegol ermöglicht längere Injektionsintervalle, wodurch eine verbesserte Therapieadhärenz, sowie höhere FIX-

Talspiegel zu erwarten sind. Ein häufiges Injektionsschema ist einer der am häufigsten genannten Gründe für eine schlechte Adhärenz [5]. Folglich ist durch eine weniger häufige Verabreichung eine verbesserte Therapieadhärenz erwartbar [6]. Hierdurch können langfristige und stark beeinträchtigende Folgeschäden wie z. B. Gelenkschäden und hieraus resultierende Schmerzen und Immobilität reduziert werden. Darüber hinaus wird das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken reduziert.

Ein Alleinstellungsmerkmal von Nonacog beta pegol gegenüber anderen FIX-Präparaten besteht darin, dass im Steady-State eine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität nach der Verabreichung nicht erforderlich ist [4]. Dies ist in der überlegenen Pharmakokinetik von Nonacog beta pegol begründet. Unter Nonacog beta pegol Prophylaxe konnten in allen Altersgruppen mittlere FIX-Spiegel im Steady-State von  $\geq 15$  % I.E./mL erreicht werden [4]. Bei Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa sowie den SHL FIX-Präparaten, wird hingegen eine Überwachung der FIX-Aktivität während der Behandlung empfohlen, um die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung festzulegen [7-14].

### ***Verbesserte Integration der Patienten in ein normales soziales Leben***

Nonacog beta pegol verfügt über eine hohe Thermostabilität, wodurch Einschränkungen in der Handhabung des Medikaments vermieden werden. Nonacog beta pegol kann einmalig bis zu sechs Monate bei einer Temperatur von bis zu 30°C gelagert werden [4].

Die Vermeidung von Einschränkungen und die Erhöhung der Flexibilität in der Handhabung führen zu einer Verbesserung der Teilnahme an altersgerechten sozialen Aktivitäten, sowie zu einer Erleichterung bei der prophylaktischen Selbstbehandlung mit einem FIX-Produkt im alltäglichen Lebensumfeld der Hämophilie B Patienten.

Insgesamt werden durch das ausgesprochen günstige pharmakokinetische Profil sowie die erhöhte Thermostabilität eine verbesserte Integration in ein normales soziales Leben erzielt, was nach den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer ein eigenständiges Therapieziel bei der Behandlung der Hämophilie darstellt [15] und zudem erwartbar mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht.

### ***Belegte Wirksamkeit und Sicherheit durch Langzeitdaten***

Für die besonders vulnerablen Hämophilie B Patienten in der Altersgruppe  $\leq 12$  Jahren wurde für Nonacog beta pegol das bislang größte klinische Phase 3 Studienprogramm in der Gruppe der rekombinanten EHL-FIX-Präparate durchgeführt [8, 12]. In den Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 wurden 25 bzw. 51 Patienten im Rahmen einer Prophylaxebehandlung mit Nonacog beta pegol behandelt [16]. Die Ergebnisse dieser beiden Studien werden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

Bis zum aktuellen Datenschnitt der Studie Paradigm 5 hatten die PTPs eine durchschnittliche Therapiedauer von 6,03 Jahren und über 7.900 Expositionstagen mit Nonacog beta pegol [16]. Im Rahmen der Studie Paradigm 6 hatten die PUPs eine durchschnittliche Therapiedauer von 3,8 Jahren in der Prophylaxe und über 10.000 Expositionstage mit Nonacog beta pegol.

In den klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Nonacog beta pegol gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Außer den bereits allgemein für rekombinante Faktorpräparate bekannten Sicherheitsrisiken, wurden keine zusätzlichen Risiken identifiziert.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nonacog beta pegol, die zu hohen Talspiegeln, zu geringeren Blutungsraten sowie gemeinsam mit der sehr guten Thermostabilität zu einer hohen Flexibilität in Therapie und Anwendung führen, werden demnach ergänzt um das bislang größte Studienprogramm zur Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern mit Hämophilie B.

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

Hämophilie B ist aktuell eine unheilbare Erkrankung. Betroffene Patienten müssen lebenslang durch die Substitution von FIX behandelt werden. Entsprechend sind die in den Leitlinien formulierten Therapieziele sowie der dort benannte therapeutische Bedarf als richtungsweisend anzusehen [15, 19-21]:

- Verhütung von Blutungen,
- Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- Integration des Patienten in ein normales soziales Leben.

Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungen und deren Konsequenzen ist eine Prophylaxe mit FIX-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und/oder lebensbedrohlichen Blutungen angezeigt [6, 15, 22, 23].

Vor 2016 bildeten plasmatische und rekombinante SHL-FIX-Präparate den Therapiestandard für die Behandlung der Hämophilie B in Deutschland. Die kurze Halbwertszeit dieser Präparate führt dazu, dass ein Bedarf an häufigen Applikationen (zur Aufrechterhaltung optimaler FIX-Aktivitätslevel) besteht, wodurch wiederholt venöse Zugänge notwendig sind. Die häufige Verabreichung der Dosen schränkt die täglichen Aktivitäten der Patienten stark ein. Fehlende Therapieadhärenz ist daher einer der am häufigsten zitierten Gründe für das Scheitern einer Prophylaxebehandlung [24]. Dieses Problem führte zur Entwicklung von halbwertszeitverlängerten FIX-Präparaten (EHL-FIX).

Als ein EHL-FIX-Präparat deckt Nonacog beta pegol einen therapeutischen Bedarf in der Patientenpopulation der < 12-Jährigen mit Hämophilie B [4, 16, 17]:

- In den klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Nonacog beta pegol gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.
- Die besonders hohen Talspiegel, die durch die verlängerte Halbwertszeit von Nonacog beta pegol erzielt werden können, ermöglichen Patienten eine Steigerung der

physischen Aktivität in Schule und Alltag, ohne gleichzeitig das Risiko für Blutungsereignisse zu erhöhen.

- Durch die gute Abdeckung der Patienten mit FIX werden zudem möglicherweise Folgeschäden wie Gelenkschäden und Schmerzen reduziert.
- Häufige Applikationen stellen vor allem für Kinder eine Belastung dar. Die geringe Applikationsfrequenz von Nonacog beta pegol behebt ein bekanntes Hemmnis für gute Therapieadhärenz. Das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken wird reduziert.
- Insgesamt wird durch das ausgesprochen günstige pharmakokinetische Profil sowie die erhöhte Thermostabilität eine verbesserte Integration in ein normales soziales Leben ermöglicht.

In der Gesamtschau bestehen für Nonacog beta pegol für Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B Vorteile in der reduzierten Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz und hoher Blutungskontrolle sowie einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben. Demnach liegt ein Zusatznutzen vor, der aber aufgrund der Datenlage nicht quantifizierbar ist.

Bedingt durch das seltene Auftreten der Hämophilie B, die damit einhergehenden besonderen Herausforderungen in der Durchführung klinischer Studien für FIX-Präparate und das daraus resultierende einarmige Design der Studien, basiert der Nachweis des Zusatznutzens entsprechend §5 Abs. 3 AM-NutzenV auf Unterlagen der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees). Folglich liegt für die Aussagesicherheit der eingereichten Unterlagen ein Anhaltspunkt vor. Zusammenfassend wird für Nonacog beta pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

#### **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 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) <sup>a</sup>	nicht quantifizierbar
a: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B. Die Zulassung zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B wurde bereits am 02.06.2017 erteilt.	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

##### 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.*

Es wurde keine relevante Studie identifiziert, welche einen direkten oder indirekten Vergleich von Nonacog beta pegol für das für diese Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet gegenüber der ZVT zulässt.

Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die Kriterien für das Design der Studien im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Nonacog beta pegol stehen im Einklang mit den vom CHMP der EMA entwickelten Leitlinien. Die EMA fordert für die Zulassung neuer FIX-Präparate weder explizit noch implizit die Durchführung vergleichender Studien [3]. Grundlage der Zulassungsentscheidung der EMA für den im Rahmen dieser Nutzenbewertung zu bewertenden Wirkstoff Nonacog beta pegol zur

Behandlung von Kindern mit Hämophilie B in der Altersgruppe < 12 Jahren waren sowohl die vorliegende Evidenz aus Studien mit jugendlichen und erwachsenen Patienten als auch die Ergebnisse der für die Zulassungserweiterung pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 [16, 17]. Hierbei handelt es sich um einarmige, multinationale, nicht kontrollierte Open-Label-Studien.

#### **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.*

Siehe Ausführungen in Abschnitt 4.5.2.

#### **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>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</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>21</sup>) soll ausreichend begründet

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</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.

<sup>20</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>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). AM-RL/Anlage XII: Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) BAnz AT 12.05.2022 B5. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2017-B-054. Nonacog beta pegol zur Behandlung der Hämophilie B. 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. 2019.
4. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® 500/1000/2000/3000. Mainz; 2023.
5. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy—global progress towards optimal care. *Haemophilia*. 2006;12(1):75-81.
6. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20:99-105.
7. Grifols Deutschland. Fachinformation Alpha-Nine® 500/1000. 2021.
8. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation Alprolix® 250/500/1000/2000/3000. 2021.

9. Pfizer. Fachinformation Benefix® 250/500/1000/1500/2000/3000. 2020.
10. Biotest Pharma. Fachinformation Haemonine® 500/1000. 2022.
11. CSL Behring. Fachinformation Hemgenix®. 2023.
12. CSL Behring. Fachinformation Idelvion® 250/500/1000/2000/3500. 2023.
13. Takeda. Fachinformation Immunine® 600/1200. 2022.
14. Octapharma. Fachinformation Octanine® F 500/1000 2022.
15. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020.
16. Novo Nordisk. Ex-Interim II Clinical Trial Report: NN7999-3774 (Paradigm 5). 2021.
17. Novo Nordisk. Clinical Trial Report: NN7999-3895 (Paradigm 6). 2023.
18. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public: Refixia, Nonacog beta pegol; 2022. [Access Date: 09.01.2023] Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/refixia-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/refixia-epar-summary-public_en.pdf).
19. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*. 2020;105(8):2038-43.
20. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2020;190(5):684-95.
21. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
22. Berntorp E, Fischer K, Miners A. Models of prophylaxis. *Haemophilia*. 2012;18 Suppl 4:136-40.
23. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
24. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Møss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood*. 2011;118(10):2695-701.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nonacog beta pegol BAnz AT 14.05.2018 B3 / BAnz AT 20.08.2018 B7. 2018.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008: zuletzt geändert am 20. April 2023. 2023.
27. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med*. 2010;7(3):e1000251.
28. Wong SS, 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):451-5.
29. CSL Behring. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (IDELVION®) - Modul 4; 2019. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/749/>.

30. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(2):391-7.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Eftrenonacog alfa BAnz AT 13.02.2017 B2. 2016.
32. World Federation of Hemophilia (WFH). Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. 2022.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Albutrepenonacog alfa BAnz AT 27.01.2017 B6. 2016.
34. Bunge E, Essink-Bot M-L, Kobussen M, van Suijlekom-Smit L, Moll H, Raat H. Reliability and validity of health status measurement by the TAPQOL. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(4):351-8.
35. Fekkes M, Theunissen N, Brugman E, Veen S, Verrips E, Koopman H, et al. Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: a health-related quality of life instrument for 1–5-year-old children. *Quality of Life Research*. 2000;9:961-72.
36. Riva S, Bullinger M, Amann E, von Mackensen S. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). *Health and quality of life outcomes*. 2010;8(1):1-14.
37. Novo Nordisk. Main Clinical Trial Report: NN7999-3774 (Paradigm 5). 2014.
38. Novo Nordisk. Post-Hoc Analyse Report: NN7999-3895 (Paradigm 6) und NN7999-3774 (Paradigm 5). 2023.
39. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(5):968-75.
40. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(5):606-12.

**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>22</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>22</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**

Tabelle 4-31: Suchstrategie für RCT in Medline

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations 1946 to July 06, 2023; Ovid MEDLINE(R) 1946 to June Week 5 2023; Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 06, 2023	
<b>Datum der Suche</b>	07.07.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 07.07.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [28]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	haemophilia.mp. or hemophilia.mp.	29594
2	christmas disease.mp.	331
3	exp Hemophilia B/	4731
4	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp. and (blood clotting factor 9 .mp. or factor IX .mp. or exp Factor IX/)	1297
5	1 or 2 or 3 or 4	29981
6	Nonacog beta peg*.mp.	37
7	Refixia*.mp.	7
8	N9-GP.mp.	30
9	Rebinyn.mp.	4
10	40kDa polyethylene glycol.mp.	3
11	recombinan*.mp and (factor IX.mp. or exp Factor IX/) and glycoPEGylated.mp.	22
12	or/6-11	49
13	randomized controlled trial.pt.	595956
14	randomized.mp.	1014071
15	placebo.mp	245131
16	or/13-15	1083127
17	and/5,12,16	4
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen MeSH term für Nonacog beta pegol in Medline.		

Tabelle 4-32: Suchstrategie für RCT in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Elsevier Embase (Advanced Search)	
<b>Datum der Suche</b>	07.07.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 07.07.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Zitat]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	'haemophilia':ti,ab,kw OR 'hemophilia':ti,ab,kw	40.137
2	'christmas disease':ti,ab,kw	270
3	'hemophilia b'/exp	9.978
4	deficien*:ti,ab,kw AND ('blood clotting factor 9':ti,ab,kw OR 'factor IX':ti,ab,kw OR 'blood clotting factor 9'/exp)	2.365
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	42.880
6	Nonacog:ti,ab,kw AND beta:ti,ab,kw AND peg*:ti,ab,kw	99
7	Refixia*:ti,ab,kw	12
8	'N9-GP':ti,ab,kw	120
9	'Rebinyn':ti,ab,kw	6
10	'40K-PEG-rFIX':ti,ab,kw	11
11	'40kDa polyethylene glycol':ti,ab,kw	2
12	recombinan*:ti,ab,kw AND ('factor IX':ti,ab,kw OR 'blood clotting factor 9'/exp) AND 'glycoPEGylated':ti,ab,kw	79
13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	169
14	random*:ti,ab,kw	1.950.763
15	placebo*:ti,ab,kw	365.067
16	'double-blind':ti,ab,kw	223.543
17	#14 OR #15 OR #16	2.092.969
18	#5 AND #13 AND #17	21
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen MeSH term für Nonacog beta pegol in Medline.		

Tabelle 4-33: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library (Search Manager)	
<b>Datum der Suche</b>	07.07.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 07.07.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Zitat]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(haemophilia):ti,ab,kw OR (hemophilia):ti,ab,kw	1.724
2	(christmas disease):ti,ab,kw	14
3	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees	196
4	MeSH descriptor: [Deficiency Diseases] this term only OR (deficien*):ti,ab,kw AND (blood clotting factor 9 OR factor IX .mp. OR MeSH descriptor: [Factor IX] explode all trees):ti,ab,kw	85
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1.776
6	(Nonacog beta peg*):ti,ab,kw	27
7	(N9?GP):ti,ab,kw	17
8	(recombinan*):ti,ab,kw AND (factor IX.mp. or MeSH descriptor: [Factor IX]):ti,ab,kw AND (glycoPEGylated):ti,ab,kw	19
9	#6 OR #7 OR #8	32
10	(random*):ti,ab,kw	1.249.533
11	(double-blind*):ti,ab,kw	336.835
12	(randomized controlled trial):ti,ab	355.069
13	(placebo):ti,ab,kw	359.338
14	#10 OR #11 OR #12 OR #12 OR #13	1.374.157
15	#5 AND #9 AND #14	16
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen MeSH term für Nonacog beta pegol in Medline.		

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](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**Tabelle 4-34: Suchstrategie nach RCT in dem Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.07.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	nonacog beta pegol OR N9-GP OR Refixia OR Rebinyn OR NNC-0156-0000-0009 OR 40K pegylated recombinant factor IX OR 40K PEG-rFIX [Intervention] All Studies
<b>Treffer</b>	12

Tabelle 4-35: Suchstrategie nach RCT in dem Studienregistern EU Clinical Trials Register

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.07.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	"nonacog beta pegol" OR "N9-GP" OR "Refixia" OR "Rebinyn" OR "NNC-0156-0000-0009" OR "40K pegylated recombinant factor IX" OR "40K PEG-rFIX"
<b>Treffer</b>	6

Tabelle 4-36: Suchstrategie nach RCT in dem Studienregistern International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

<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>	07.07.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	nonacog beta pegol OR N9-GP OR Refixia OR Rebinyn OR NNC-0156-0000-0009 OR 40K pegylated recombinant factor IX OR 40K PEG-rFIX All Studies
<b>Treffer</b>	12

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-37: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	NCT01333111 (Paradigm 2) NCT01395810 (Paradigm 4)	Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. Haemophilia. 2016;22(4):e267-e74.	<b>Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):</b> In die Studien Paradigm 2 und Paradigm 4 wurden Patienten im Alter von > 12 Jahren eingeschlossen
2	NCT01333111 (Paradigm 2)	Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: A multinational randomized phase 3 trial. Blood. 2014;124(26):3880-6.	<b>Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):</b> In die Studie Paradigm 2 wurden Patienten im Alter von >12 Jahren eingeschlossen
3	NCT01333111 (Paradigm 2) NCT01467427 (Paradigm 5)	Escobar M, Young G, Oldenburg J, Mahlangu J, Carcao M, Santagostino E, et al. Prophylactic efficacy of nonacog beta pegol once weekly in adult and pediatric patients with hemophilia B: A pooled analysis. American Journal of Hematology. 2016;91(9):E417.	<b>Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):</b> In die Studie Paradigm 2 wurden Patienten im Alter von >12 Jahren eingeschlossen <b>Ausschlussgrund A5 (Studientyp):</b> Die Studie Paradigm 5 ist keine RCT
4	NCT01333111 (Paradigm 2) NCT01395810 (Paradigm 4)	Negrier C, Young G, Abdul Karim F, Collins PW, Hanabusa H, Colberg T, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials. Haemophilia. 2016;22(4):507-13.	<b>Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):</b> In die Studien Paradigm 2 und Paradigm 4 wurden Patienten im Alter von > 12 Jahren eingeschlossen

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
5	NCT00956345 (Paradigm 1) NCT01333111 (Paradigm 2) NCT01386528 (Paradigm 3) NCT01395810 (Paradigm 4) NCT01467427 (Paradigm 5)	Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, Mahlangu J, Mancuso ME, Matsushita T, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of >15% in patients with haemophilia B: Pooled data from the paradigm™ trials. Haemophilia. 2018;24(6):911-20.	<b>Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):</b> In die Studie Paradigm 1 wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen; in die Studien Paradigm 2, Paradigm 3 und Paradigm 4 wurden Patienten im Alter von > 12 Jahren eingeschlossen <b>Ausschlussgrund A5 (Studientyp):</b> Die Studie Paradigm 5 ist keine RCT
6	NCT03075670 (Paradigm 7)	Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, et al. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. Research And Practice In Thrombosis And Haemostasis.3(2):268-76.	<b>Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):</b> In die Studie Paradigm 7 wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen
7	NCT01467427 (Paradigm 5) NN7999-3895 (Paradigm 6)	Carcao M, Chan AKC, Wheeler AP, Nielsen PH, Holst H. Neurocognitive and neurological outcomes in children with hemophilia B are unaffected by long-term exposure to Nonacog Beta Pegol (N9-GP). American Journal of Hematology. 2023;98:E17-E8.	<b>Ausschlussgrund A5 (Studientyp):</b> Die Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 sind keine RCTs
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, <i>Randomized Controlled Trial</i>			

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-38: Liste der ausgeschlossenen Studien

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03075670 (Paradigm 7)	Novo Nordisk A/S. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B (paradigm™7); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03075670. 2017. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075670">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075670</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
2	NCT02141074 (Paradigm 6)	Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B (paradigm™6); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02141074. 2014. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141074">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141074</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)
3	NCT03745924 (Paradigm 8)	Novo Nordisk A/S. A Study Following Males With Haemophilia B on Prophylaxis With Refixia/REBINYN; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03745924. 2019. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745924">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745924</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)
4	NCT05365217 (Paradigm 9)	Novo Nordisk A/S. A Research Study Investigating Nonacog Beta Pegol (N9-GP) for Treatment and Prevention of Bleedings in Chinese People With Haemophilia B (Paradigm9); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05365217. 2022. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05365217">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05365217</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
5	NCT01395810 (Paradigm 4)	Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773 (paradigm™ 4); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01395810. 2012. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395810">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395810</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
6	NCT01333111 (Paradigm 2)	Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients (paradigm™ 2); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01333111. 2011. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01333111">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01333111</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
7	NCT01467427 (Paradigm 5)	Novo Nordisk A/S. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B. (paradigm™5); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01467427. 2012. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01467427">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01467427</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studententyp)
8	NCT01386528 (Paradigm 3)	Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B (paradigm™ 3); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01386528. 2012. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01386528">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01386528</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
9	NCT00956345 (Paradigm 1)	Novo Nordisk A/S. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00956345. 2009. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00956345">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00956345</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
10	NCT03690336 (EUPAS25696)	Novo Nordisk A/S. Adverse Event Data Collection From External Registries on Nonacog Beta Pegol; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03690336. 2018. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03690336">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03690336</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studententyp)
11	NCT03875547 (U1111-1198-6270)	Novo Nordisk A/S. Post-marketing Surveillance (Use Result Surveillance) With Refixia®; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03875547. 2019. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875547">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875547</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studententyp)
12	NCT02546622 (ATHN 2)	American Thrombosis and Hemostasis Network. ATHN 2: Factor Switching Study; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02546622. 2015. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02546622">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02546622</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studententyp)
EU CTR			
13	2011-000826-31 (Paradigm 5)	Novo Nordisk A/S. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B - paradigm™5; 2011-000826-31. 2012. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000826-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000826-31</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studententyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
EU CTR			
14	2012-004867-38 (Paradigm 6)	Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B - paradigm <sup>TM</sup> 6; 2012-004867-38. 2014. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004867-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004867-38</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)
15	2010-023069-24 (Paradigm 2)	Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigm <sup>TM</sup> 2; 2010-023069-24. 2011. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023069-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023069-24</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
16	2010-023072-17 (Paradigm 4)	Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - paradigm <sup>TM</sup> 4; 2010-023072-17. 2011. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023072-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023072-17</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
17	2010-023070-40 (Paradigm 3)	Novo Nordisk A/S. An Open-label, Multi-centre, Uncontrolled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm <sup>TM</sup> 3; 2010-023070-40. 2011. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023070-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023070-40</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
18	2018-003869-33 (OPTI-CLOT: TARGET)	Erasmus University Medical Center. Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients; 2018-003869-33. 2019. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003869-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003869-33</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)
ICTRP			
19	NCT05365217 (Paradigm 9)	Novo Nordisk A/S. A Research Study Investigating Nonacog Beta Pegol (N9-GP) for Treatment and Prevention of Bleedings in Chinese People With Haemophilia B Paradigm9; NCT05365217. 2022. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05365217">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05365217</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
20	NCT03875547 (U1111-1198-6270)	Novo Nordisk A/S. Post-marketing Surveillance (Use Result Surveillance) With Refixia®; NCT03875547. 2019. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875547">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875547</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)
21	NCT03745924 (Paradigm 8)	Novo Nordisk A/S. A Study Following Males With Haemophilia B on Prophylaxis With Refixia/REBINYN; NCT03745924. 2018. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03745924">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03745924</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
ICTRP			
22	NCT03690336 (EUPAS25696)	Novo Nordisk A/S. Adverse Event Data Collection From External Registries on Nonacog Beta Pegol; NCT03690336. 2018. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03690336">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03690336</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)
23	NCT03075670 (Paradigm 7)	Novo Nordisk A/S. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B paradigm™7; NCT03075670. 2017. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
24	NCT02141074 (Paradigm 6)	Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B paradigm™6; NCT02141074. 2014. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141074">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141074</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)
25	NCT01467427 (Paradigm 5)	Novo Nordisk A/S. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B. paradigm™5; NCT01467427. 2011. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467427">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467427</a> .	Ausschlussgrund A5 (Studientyp)
26	NCT01395810 (Paradigm 4)	Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773 paradigm™4; NCT01395810. 2011. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395810">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395810</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
27	EUCTR2010-023072-17-FR (Paradigm 4)	Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - paradigm™4; EUCTR2010-023072-17-FR. 2011. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023072-17-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023072-17-FR</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
28	EUCTR2010-023070-40-FR (Paradigm 3)	Novo Nordisk A/S. An Open-label, Multi-centre, Uncontrolled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm™3; EUCTR2010-023070-40-FR. 2011. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023070-40-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023070-40-FR</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)
29	EUCTR2010-023069-24-FR (Paradigm 2)	Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigm™2; EUCTR2010-023069-24-FR. 2010. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023069-24-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023069-24-FR</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
ICTRP			
30	NCT00956345 (Paradigm 1)	Novo Nordisk A/S. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B; NCT00956345. 2009. [Access Date: 07.07.2023] Available from: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00956345">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00956345</a> .	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation)

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-39 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 4-39 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2, der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde keine relevante RCT identifiziert.

Daher entfallen die Dokumentation und die Beschreibung des Designs und der Methodik in Abschnitt 4.3.1. Aus Gründen der Transparenz wird die Methodik der für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 in Anhang 4-E entsprechend den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) beschrieben. Die Ergebnisse der Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Paradigm 5 (NN7999-3774)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Das primäre Ziel</b> der Studie Paradigm 5 war es die Immunogenität von Nonacog beta pegol (glykopegylierter rekombinanter [Blutgerinnungs-] Faktor IX [FIX]) zu untersuchen.</p> <p><b>Das sekundäre Ziel</b> war es die Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol, sowohl in der Langzeitprophylaxe als auch bei Blutungen (spontan und traumatisch) zu untersuchen. Darüber hinaus war ein Ziel der Studie Paradigm 5 die Untersuchung der pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Nonacog beta pegol sowie die Erhebung patientenberichteter Endpunkte.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Paradigm 5 ist eine einarmige, multinationale, nicht kontrollierte Open-Label-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und PK von Nonacog beta pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen (spontan und traumatisch) bei <b>zuvor behandelten</b> pädiatrischen männlichen Patienten (bei Einschluss 12 Jahre oder jünger) mit Hämophilie B.</p> <p>Die Studie besteht aus einer Hauptphase und einer Verlängerungsphase. Die Dauer der Hauptphase beträgt für jeden Patienten mindestens 52 Wochen. Die Verlängerungsphase wird bis zur letzten Visite des letzten Patienten (<i>last patient last visit</i>, LPLV) fortgesetzt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Patienten werden in zwei Altersgruppen eingeteilt: 0-6 Jahre und 7-12 Jahre. Mindestens zehn Patienten in jeder Altersgruppe müssen die Hauptphase der Studie mit mindestens 50 Expositionstagen (<i>exposure day</i>, ED) abschließen. Ein Expositionstag ist definiert als jeder Tag, an dem einem Patienten Nonacog beta pegol zur Prophylaxe, zur Vorbeugung oder zur Behandlung bei Bedarf verabreicht wird. Die Studie umfasst einen Behandlungsarm, in dem alle Patienten einmal wöchentlich Nonacog beta pegol zur Prophylaxe erhalten. In der Verlängerungsphase wird das gleiche Dosierungsschema verabreicht. Darüber hinaus wird Nonacog beta pegol während der Hauptphase und der Verlängerungsphase im Falle von Blutungen verabreicht.</p> <p>Bei Visite 2 muss für alle Patienten ein PK-Profil erstellt werden. Nach der dritten Visite wird die Behandlung zu Hause fortgesetzt, wobei zwischen den Visiten im Studienzentrum einmal wöchentlich eine Dosis verabreicht wird. Für Patienten, die während der Hauptphase aus der Studie ausscheiden, oder für Patienten, die nicht an der Verlängerungsphase teilnehmen, wird eine Follow-up-Visite angesetzt. Dies ist der Abschluss der Studie für diese Patienten.</p> <p><b>Es gab folgende Studienphasen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hauptphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Screening:</b> In Woche 6 (Visite 1): Mindestens 10 Patienten müssen zum Screening 0-6 Jahre alt sein und mindestens 10 Patienten 7-12 Jahre.</li> <li>- <b>Behandlungsphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Visite 2: Initiale Dosierung und PK-Untersuchung im Studienzentrum. In den folgenden sieben Tagen müssen die Patienten viermal zum Studienzentrum zurückkehren.</li> <li>▪ Visite 3: Dosierung im Studienzentrum: Die zweite Dosis von Nonacog beta pegol wird im Studienzentrum verabreicht, nachdem die letzte Probe für die PK-Untersuchung von Visite 2 entnommen worden ist. Wenn zwischen der ersten und der zweiten Dosis eine Blutung auftritt, sollte die Behandlung des Patienten mit Nonacog beta pegol in der Klinik durchgeführt werden.</li> <li>▪ Visite 4-11: Behandlung mit fixer Dosis Nonacog beta pegol (Prophylaxe) und Bedarfsbehandlung bei Blutungen. Zwischen den Besuchen im Studienzentrum erfolgt die einmal wöchentliche Behandlung mit Nonacog beta pegol zu Hause durch die Patienten/Betreuer.</li> </ul> </li> <li>- <b>Follow-up:</b> Patienten, die die Verlängerungsphase nicht fortsetzen, erhalten einen Termin für eine Nachuntersuchung. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachuntersuchungen (FU): Inhibitortest für Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind oder nicht in die Verlängerungsphase der Studie übergehen.</li> <li>▪ Inhibitor-Nachuntersuchung 1-3 (<i>Inhibitor Follow-Up</i>, IFU 1-3): IFU-Visiten müssen durchgeführt werden, wenn FIX-Inhibitoren entwickelt oder vermutet werden.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Verlängerungsphase:</b></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Behandlungsphase:</b> Patienten, die die Verlängerungsphase fortsetzen, erhalten weiterhin Nonacog beta pegol, sobald die Untersuchungen von Visite 11 abgeschlossen sind. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ab Visite 12 fortlaufend: Behandlung mit fixer Dosis Nonacog beta pegol (Prophylaxe) und Bedarfsbehandlung bei Blutungen. Zwischen den Besuchen im Studienzentrum erfolgt die einmal wöchentliche Behandlung mit Nonacog beta pegol zu Hause durch die Patienten/Betreuer.</li> <li>▪ Studienende (<i>End Of Trial</i>, EOT): Inhibitortest für Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind oder die Verlängerungsphase abgeschlossen haben.</li> </ul> </li> <li>- <b>Follow-up:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IFU 1-3: IFU-Visiten müssen durchgeführt werden, wenn hohe Titer von FIX-Inhibitoren (<math>\geq 5</math> Bethesda-Einheit [<i>Bethesda unit</i>, BU]) festgestellt werden.</li> </ul> </li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (Ex-Interim 2, vom 25. November 2020) wurden insgesamt zehn wesentliche Änderungen am Studienprotokoll vorgenommen.</p> <p>Alle Änderungen des Studienprotokolls wurden vor ihrer Umsetzung gemäß den lokalen Anforderungen genehmigt. Es wurde davon ausgegangen, dass keine der wesentlichen Änderungen, die nach der ersten Visite vorgenommen wurden, einen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse der Studie hat. Drei Patienten traten in die Verlängerungsphase ein, bevor Amendment 4 umgesetzt wurde. Diese Patienten wurden jedoch aufgrund der zeitnahen Durchführung der Änderung nicht individuell dosiert und erhielten weiterhin die 40 I.E./kg-Dosierung wie in der Hauptphase der Studie.</p> <p><b>Amendment #1 fand vor der ersten Visite des ersten Patienten (<i>first patient first visit</i>, FPFV) statt. Die weiteren Amendments (#2 bis #10) fanden nach FPFV statt.</b></p> <p><b>Globale Amendments</b></p> <p>#1 (alle Länder): 30.03.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen in der Beschreibung des optischen Erscheinungsbildes des Studienmedikaments (Nonacog beta pegol): Der Wirkstoff wurde hinsichtlich des Parameters "Aussehen" aktualisiert, welcher von "klar und farblos" in "klar und farblos bis leicht gelb" geändert wurde. Diese Überarbeitung wurde durch die Aktualisierung des Qualitätsdossier zur Studienmedikation (<i>Investigator Medicinal Product Dossier</i>, IMPD) für NN7999-3747/3773/3774/3775 veranlasst.</li> <li>• Informationen über die Stoppzeit von Blutungen: Aufgrund eines Versehens sah der ursprüngliche Prüfplan nicht vor, dass Datum und Uhrzeit der Beendigung einer Blutung aufgezeichnet werden müssen. Die Erfassung über die Stoppzeit von Blutungen wurde im Rahmen dieses Amendments in das Studienprotokoll aufgenommen.</li> </ul> <p>#4 (alle Länder): 04.07.2013<sup>a</sup></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der geplanten patientenindividuellen Dosierung von Nonacog beta pegol in der Verlängerungsphase auf eine feste Dosis von 40 I.E./kg einmal wöchentlich.</li> <li>• Aktualisierung der teilnehmenden Länder.</li> <li>• Hinzufügen von FIX-Aktivitätsmessungen vor der Dosierung in der Verlängerungsphase, um PK-Informationen zu sammeln.</li> <li>• Die Anzahl der FIX-Aktivitätsmessungen nach der Dosierung wurde reduziert, um die Belastung der Patienten zu verringern.</li> <li>• Die Überwachung der Immunogenität wurde angepasst.</li> <li>• Falls notwendig, wurde die Verabreichung von rekombinantem FVIIa bei Patienten, die geringe Inhibitortiter aufweisen, für maximal 4 Wochen erlaubt.</li> </ul> <p>#5 (alle Länder): 15.07.2014</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Rahmen der Studie konnte ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt werden, um den Patienten die Fortsetzung der Behandlung mit Nonacog beta pegol zu ermöglichen und einen Ausschluss zu vermeiden.</li> <li>• Alle Patienten wurden von dem derzeitigen Nonacog beta pegol auf Nonacog beta pegol umgestellt, welches für die kommerzielle Verwendung bestimmt ist. Aus diesem Grund mussten zusätzliche Blutproben für Immunogenitätstests (Inhibitorenmessungen/Wirtszellproteine [<i>host cell protein</i>, HCP]) entnommen werden.</li> <li>• Optionale Blutproben für potenzielle künftige Untersuchungen hinsichtlich der Sicherheit, Wirksamkeit, oder der Ausbildung von Hemmkörpern (Inhibitoren) wurden entnommen. Diese wurden ebenfalls für potenzielle künftige Untersuchungen zur Verbesserung des Verständnisses der Wirkmechanismen entnommen.</li> </ul> <p>#6 (alle Länder): 12.01.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gesamtblutmenge, die bei jeder Visite in der Verlängerungsphase entnommen wurde, wurde von 5 Milliliter (ml) auf 9 bis 11 ml korrigiert.</li> <li>• Das Flussdiagramm wurde um eine Bioprobe für die Lagerung des Genotyps ergänzt.</li> <li>• Aufgrund der hohen FIX-Talspiegel ist vor dem modifizierten Nijmegen-FIX-Bethesda-Assay ein Wärmebehandlungsschritt vorgesehen.</li> <li>• Wenn der erste Inhibitortest positiv ist, wurde eine Probe für Lupusantikoagulanzen in Verbindung mit der zweiten Bestätigungsinhibitorprobe hinzugefügt.</li> <li>• Die Klärung der zwischenzeitlichen Medikamentenabgabe für die Behandlung zu Hause erfolgte in der Mitte (jedes dritten Monats) zwischen den einzelnen geplanten sechsmonatigen Visiten im Studienzentrum.</li> <li>• Eine zusätzliche Visite fand zwischen Visite 15 und Visite 17 statt, je nachdem, wie weit der einzelne Patient in der Studie fortgeschritten war, und entsprach in Bezug auf Untersuchungen und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Messungen der Visite 16. Diese zusätzliche Visite fiel mit den Zwischenvisiten zur Medikamentenabgabe zusammen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klärung der Messung der FIX-Aktivität, die in einem lokalen Labor durchgeführt wurde, und der Verwendung des Referenzstandards Nonacog beta pegol.</li> <li>• Alle Patienten mussten bei Visite 17 von den Patienten berichtete Ergebnisse (PRO)-Fragebögen ausfüllen. Außerdem wurden Patienten, die aus ihrer ursprünglichen Altersgruppe herausgefallen waren, gebeten einen zusätzlichen Fragebogen für ihre aktuelle Altersgruppe auszufüllen.</li> <li>• Die Fristen wurden geändert (LPLV geändert auf 31. Oktober 2018).</li> </ul> <p>#7 (alle Länder): 17.10.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das globale Amendment #7 wurde aus der Vorlage bei den Gesundheitsbehörden zurückgezogen, da der Wortlaut der Farbe des rekonstituierten Arzneimittels nicht wie beabsichtigt mit der Spezifikation des Arzneimittels übereinstimmte. Die Farbe des rekonstituierten Arzneimittels wird geändert in klare bis fast klare und farblose Lösung (eng. „<i>clear to almost clear and colourless solution</i>“)</li> <li>• Ausnahmen von der Kategorisierung (normal, außerhalb des Normbereichs, klinisch nicht signifikant oder außerhalb des Normbereichs, klinisch signifikant) der klinischen Signifikanz von Laborparametern (FIX-Aktivität, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), FIX-Inhibitoren, bindende nicht neutralisierende Nonacog beta pegol/FIX-Inhibitoren, HCP-Inhibitoren, Tests auf allergische Reaktionen und F9-Genotyp-Tests), da diese Ergebnisse die zugrunde liegende Krankheit und die Behandlung widerspiegeln. Diese Änderungen wurden in die Protokolländerung #8 aufgenommen.</li> </ul> <p>#8 (alle Länder): 05.12.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Farbe des Studienmedikaments. Das Aussehen der rekonstituierten Lösung wurde auf eine klare und farblose Lösung ohne deutlich sichtbare Partikel (engl. „<i>clear and colourless solution free from clearly visible particles</i>“) aktualisiert, in Anlehnung an das Dokument "Handling Instruction N7999 nonacog beta pegol", welches mit der Produktspezifikation konform ist.</li> <li>• Ausarbeitung des Allergietests zur Angleichung an das bereits im Flussdiagramm beschriebene Verfahren.</li> </ul> <p>#9 (alle Länder): 01.12.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messungen von Polyethylenglycol (PEG) im Plasma (einschließlich der Reste von bereits gesammelten Plasmaproben), Urinanalyse, zusätzliche neurologische Beurteilungen als Teil der körperlichen Untersuchung und die Untersuchung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>, eGFR) wurden bei jeder prospektiven Visite hinzugefügt, um die klinischen Auswirkungen der Langzeitexposition von Nonacog beta pegol in Plexus choroideus, Leber und Niere zu untersuchen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospektive Erfassung der Körpergröße, gemessen bei Visite 11.</li> <li>• Alle Ereignisse im Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem (ZNS) wurden als medizinisches Ereignis von besonderem Interesse (<i>medical event of special interest</i>, MESI) kategorisiert, um mögliche neurologische Nebenwirkungen vollständig zu überwachen.</li> <li>• Die Dauer der Studie wurde bis 2023 verlängert, damit die Patienten bis zur 32. Visite weiterbehandelt werden können und das jüngste Kind bis zum EOT zwölf Jahre alt wird.</li> <li>• Neue (und zusätzliche) altersgemäße PRO wurden bei Visite 17 eingeführt und bei EOT wiederholt. Die erwachsenen Patienten wurden gebeten, ihr Einverständnis zu geben, dass ihre Eltern/gesetzlich bevollmächtigten Vertreter (<i>legally authorised representative</i>, LAR) denselben Fragebogen ausfüllen, den die Eltern bei Visite 17 ausgefüllt hatten.</li> <li>• Versand des Arzneimittels von dem Studienzentrum/Apotheke zum Wohnort des Patienten für ausgewählte Länder.</li> <li>• Die Häufigkeit der Überwachungsvisiten wurde auf alle 28 Wochen verlängert und ein Telefonanruf oder ein anderer Kontakt zwischen den Eltern und den Mitarbeitern des Studienzentrums war zulässig.</li> <li>• Die Terminologie der Hilfsmittel wurde aktualisiert. Der Text über technische Reklamationen wurde aktualisiert, um den neuen Verfahren Rechnung zu tragen.</li> </ul> <p>#10 (alle Länder): 27.06.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme von neurokognitiven Bewertungen in das Studienprotokoll.</li> <li>• Renale unerwünschte Ereignisse (UE) wurden als MESI kategorisiert.</li> <li>• Die PRO wurden bei den Visiten 22/23/24 (der relevanten Visite, bei der die neurokognitiven Bewertungen zum ersten Mal bei jedem Patienten durchgeführt werden) hinzugefügt und zusätzlich bei der Visite am EOT durchgeführt.</li> <li>• Der chromogene Assay wurde vom Zentrallabor nicht mehr verwendet.</li> </ul> <p><b>Regionale Amendments</b></p> <p>#2 (Türkei): 10.07.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf das Alter der türkischen Studienpatienten. Die in der Türkei eingeschlossenen Patienten durften nicht jünger als drei Jahre sein.</li> </ul> <p>#3 (Frankreich): 03.01.2013</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Ausschlusskriteriums Nr. 13: Auf Antrag der Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) wird das Ausschlusskriterium Nr. 13 dahingehend geändert, dass es auch frühere tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien (gemäß den verfügbaren medizinischen Unterlagen) umfasst.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung bezüglich größerer Operationen: Auf Anfrage der ANSM wird betont, dass größere chirurgische Eingriffe in der Verlängerungsphase erst dann erlaubt sind, wenn eine Änderung auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie NN7999-3773 von den französischen Behörden genehmigt wurde.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Damit ein Patient in die Studie Paradigm 5 eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einverständniserklärung nach Aufklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität (als studienbezogene Aktivitäten gelten jegliche Maßnahmen, die bei der normalen Behandlung des Patienten nicht durchgeführt worden wären)</li> <li>2. Männliche Patienten mit mittelschwerer oder schwerer kongenitaler Hämophilie B mit einer FIX-Aktivität von <math>\leq 2\%</math>.</li> <li>3. Alter <math>\leq 12</math> Jahre (bis 1 Tag vor dem vollendeten 13. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie)</li> <li>4. Körpergewicht <math>\geq 10</math> kg</li> <li>5. Mindestens 50 ED bezüglich anderen FIX-Produkten in der Vergangenheit</li> <li>6. Der Patient und/oder die Eltern/LAR sind in der Lage, eine Blutung zu beurteilen, ein elektronisches Tagebuch zu führen, die Behandlung zu Hause durchzuführen und auch sonst das Studienverfahren zu befolgen</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen FIX, Hamsterprotein oder verwandte Produkte</li> <li>2. Frühere Teilnahme an dieser Studie, definiert als Abbruch nach Verabreichung von Nonacog beta pegol</li> <li>3. Die Einnahme eines beliebigen Prüfartzeimittels (<i>investigational medicinal product</i>, IMP), innerhalb von 30 Tagen vor der Teilnahme an dieser Studie</li> <li>4. Dokumentierte Diagnose von Fettleibigkeit, definiert als Body-Mass-Index (BMI) gleich oder größer als das 95. Perzentil für die Altersgruppe von Kindern <math>\geq 2</math> Jahre</li> <li>5. Bekannte Vorgeschichte mit FIX-Inhibitoren auf der Grundlage vorhandener medizinischer Aufzeichnungen, der Überprüfung von Laborberichten und der Befragung von Patienten/ Betreuungspersonen</li> <li>6. Aktuelle FIX-Inhibitoren <math>\geq 0,6</math> BU (Zentrallabor)</li> <li>7. Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer Hämophilie B</li> <li>8. Thrombozytenzahl <math>&lt; 50.000</math>/Mikroliter (<math>\mu\text{l}</math>) beim Screening (lokales Labor)</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Alanin-Aminotransferase (ALT) &gt; 3-fache der oberen Grenze des normalen Referenzbereichs beim Screening (Zentrallabor)</p> <p>10. Kreatininwert beim Screening (Zentrallabor) um das <math>\geq 1,5</math>-fache über der oberen Grenze des normalen Referenzbereichs</p> <p>11. Humanes Immundefizienz-Virus (<i>human immunodeficiency virus</i>, HIV)-positiv, definiert durch die Krankenakte und mit einer CD4+-Lymphozytenzahl von <math>\leq 200/\mu\text{l}</math>. Wenn der HIV-Status des Patienten nicht bekannt ist oder wenn negative HIV-Testergebnisse in den Krankenakten älter als ein Jahr sind, sollte er beim Screening getestet werden. Wenn der Patient HIV-positiv ist, muss die CD4+-Lymphozytenzahl getestet werden</p> <p>12. Immunmodulierende oder chemotherapeutische Medikamente (außer Einzelpuls-Behandlung, inhalative und topische Steroide)</p> <p>13. Frühere arterielle thrombotische Ereignisse (Myokardinfarkt und intrakranielle Thrombose, wie in der Krankenakte definiert)</p> <p>14. Jede Krankheit oder jeder Zustand, der nach dem Urteil des Prüfarztes eine potenzielle Gefahr für den Patienten darstellt, der die Teilnahme an der Studie oder das Ergebnis der Studie beeinträchtigen könnte</p> <p>15. Widerwillen, Sprachbarrieren oder andere Hindernisse, die ein angemessenes Verständnis und/oder die Zusammenarbeit von Patienten und Eltern verhindern</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Das Screening von Patienten für die Studie Paradigm 5 wurde in 19 Zentren in acht Ländern international durchgeführt. Hiervon wurden in 17 Studienzentren in acht Ländern die Patienten einer Behandlung zugewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deutschland (1 Studienzentrum)</li> <li>• Italien (1 Studienzentrum)</li> <li>• Japan (3 Studienzentren)</li> <li>• Kanada (1 Studienzentrum)</li> <li>• Malaysia (1 Studienzentrum)</li> <li>• Taiwan (1 Studienzentrum)</li> <li>• Vereinigtes Königreich (3 Studienzentren)</li> <li>• Vereinigte Staaten (6 Studienzentren)</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie Paradigm 5 umfasst einen Behandlungsarm, in dem alle Patienten einmal wöchentlich Nonacog beta pegol zur Prophylaxe erhalten. Die Behandlung mit Nonacog beta pegol wird zusätzlich im Falle von Blutungen verabreicht.</p> <p><b>Prophylaxe</b></p> <p>Sowohl in der Hauptphase als auch in der Verlängerungsphase der Studie wird eine Dosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol einmal wöchentlich (<math>\pm 1</math> Tag) intravenös verabreicht.</p> <p><b>Blutungen (spontan und traumatisch)</b></p> <p>Bei der akuten Behandlung von Blutungen ist eine Einzeldosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol angezeigt. Falls diese keinen Effekt zeigt, sollte das Studienzentrum kontaktiert werden, bevor weitere 40 I.E./kg</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verabreicht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen beträgt die empfohlene Dosis 80 I.E./kg.</p> <p>Falls ein Patient an einem Tag, der nicht für die Prophylaxe-Dosierung vorgesehen ist, wegen einer Blutung behandelt wurde, sollte die nächste Prophylaxe-Dosis dennoch an dem vorgesehenen Tag verabreicht werden. Tritt eine Blutung früher am selben Tag der geplanten Prophylaxe-Dosis auf, sollte die Dosis für die Blutung und nicht für die Prophylaxe registriert werden. Außerdem soll die geplante Prophylaxe-Dosis später am selben Tag ausgelassen werden. Wenn eine Prophylaxe-Dosis verabreicht wurde und später am selben Tag eine Blutung auftritt, sollte die Blutung unabhängig von der Prophylaxe-Dosis behandelt und registriert werden.</p> <p><b>Operationen</b></p> <p>Zur Vorbeugung perioperativer Blutungen wird eine Dosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol vor kleineren Operationen empfohlen. Eine kleinere Operation ist definiert als ein invasives operatives Verfahren, bei dem nur die Haut, die Schleimhäute oder das oberflächliche Bindegewebe manipuliert werden. Beispiele für kleinere chirurgische Eingriffe sind die Implantation von Pumpen in das Unterhautgewebe, Hautentfernungen, die Drainage eines Abszesses oder einfache zahnärztliche Eingriffe.</p> <p>Die Dosierung von Nonacog beta pegol vor, während und nach größeren Operationen sollte auf die in den WFH-Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie definierten und empfohlenen FIX-Aktivitätsspiegel abzielen. Die präoperative Dosis von Nonacog beta pegol sollte auf einen FIX-Aktivitätsspiegel von etwa 100 % abzielen, der mit einer Dosis von 40 oder 80 I.E./kg Nonacog beta pegol erreicht werden sollte. Bei der Festlegung der Dosis muss der Prüfarzt Tal- und Spitzenspiegel sowie die inkrementelle Recovery des jeweiligen Patienten berücksichtigen. Während der postoperativen Phase wird empfohlen, das klinische hämostatische Ansprechen in Verbindung mit einer genauen Überwachung der FIX-Aktivität zu beobachten, um geeignete Intervalle für die postoperative Verabreichung von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol zu bestimmen. Das Dosierungsintervall sollte so angepasst werden, dass die in den WFH-Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie empfohlenen postoperativen FIX-Aktivitätsspiegel erreicht werden.</p> <p><b>Administration der Studienmedikation</b></p> <p>Nonacog beta pegol wird als gefriergetrocknetes Pulver in Einwegfläschchen geliefert, die mit dem Lösungsmittel Histidin rekonstituiert werden. Das Studienmedikament wird als intravenöse Bolusinjektion mit einer maximalen Injektionsrate von 4 ml/min verabreicht.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen FIX, definiert als Titer <math>\geq 0,6</math> BU</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Blutungen während der Prophylaxe</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämostatische Wirkung von Nonacog beta pegol bei der Behandlung von Blutungen anhand einer kategorialen 4-Punkte-Skala für die hämostatische Wirkung (ausgezeichnet, gut, moderat und schlecht)</li> <li>• FIX-Verbrauch, beschrieben als Häufigkeit der Dosis/kg für die Prophylaxe und Anzahl der Dosen und verbrauchte Menge für die Behandlung von Blutungen</li> <li>• PK-Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inkrementelle Erholung nach 30 Minuten (<i>Incremental Recovery</i>, IR<sub>30 min</sub>) (I.E./ml)/[I.E./kg])</li> <li>- Talspiegel (I.E./ml) (Einzeldosis und Steady State)</li> <li>- Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>, AUC) (Uxh/ml)</li> <li>- Terminale Halbwertszeit in Stunden (t<sub>1/2</sub>)</li> <li>- Clearance (CL) (ml/h/kg)</li> <li>- Mittlere Verweilzeit in Stunden</li> <li>- Verteilungsvolumen im Steady State(ml/kg)</li> <li>- FIX-Aktivität nach 30 Minuten (C<sub>30min</sub>) (I.E./ml) (Einzeldosis und Steady State)</li> </ul> </li> <li>• Entwicklung von HCP Antikörpern</li> <li>• UE, einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)</li> <li>• MESI: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikationsfehler bei der Studienmedikation</li> <li>- Bildung von Inhibitoren gegen FIX</li> <li>- Thromboembolische Ereignisse</li> <li>- Anaphylaktische Reaktion</li> <li>- Allergische Reaktion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine akute Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Reaktion oder eine Überempfindlichkeit</li> <li>- ZNS-bezogene UE, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lern- und Verhaltensdefizite (z. B. Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Einschränkungen des Sehvermögens oder akute Veränderung der mentalen Leistungsfähigkeit)</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse bezogen auf die Nieren, einschließlich des Neuauftretens einer Nierenerkrankung oder einer Nierenfunktionsstörung oder eines akuten, sowie eines chronischen Nierenversagens</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (Visite 1): 6 Wochen vor Visite 2 (± 2 Wochen)</li> <li>• Erste Dosis Nonacog beta pegol (Visite 2): Woche 0 (± 1 Tag)</li> <li>• Zweite Dosis Nonacog beta pegol (Visite 3): Woche 1 (± 1 Woche)</li> <li>• Visiten für die Dosierung von Nonacog beta pegol jede vierte Woche (Visite 4-6): Woche 4-12 (± 1 Woche)</li> <li>• Visiten für die Dosierung von Nonacog beta pegol jede achte Woche (Visite 7-10): Woche 20-44 (± 1 Woche)</li> <li>• Ende der Hauptphase (Visite 11): Woche 52 (± 2 Wochen)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Follow-up (FU5): 3 Wochen nach Visite 11 (<math>\pm</math> 1 Woche)</li> <li>• Kontrollvisite bei Inhibitoren (IFU1-3): Insgesamt drei Visiten alle 4 Wochen nach Visite 11</li> <li>• Visiten für die Dosierung von Nonacog beta pegol drei, sechs, zwölf, 18, 24 und 30 Monate nach Visite 11 (Visite 12-17): Monat 3-30 nach Visite 11 (<math>\pm</math> 2 Woche)</li> <li>• Zusätzliche Visiten für die Dosierung von Nonacog beta pegol jede sechs Monate (<math>\pm</math> 2 Woche) nach Visite 17 in der Verlängerungsphase</li> <li>• EOT: Mindestens sechs Tage nach der letzten Dosis Nonacog beta pegol</li> <li>• Kontrollvisite bei Inhibitoren (IFU1-3): Insgesamt drei Visiten alle 4 Wochen nach EOT</li> </ul> <p>Eine detaillierte Übersicht der Erhebungszeitpunkte pro Endpunkt befindet sich in der zwölften Version des Studienprotokolls auf den Seiten 15-27.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es wurden sieben Änderungen/Klarstellungen der Zielkriterien nach FPFV vorgenommen, welche als Amendments in das Studienprotokoll aufgenommen wurden (siehe Item 3b):</p> <p><b>Wirksamkeitsendpunkte (PRO-Fragebögen):</b></p> <p>Die PRO-Fragebögen wurden zu Visite 1, Visite 11 und Visite 17 ausgefüllt. Da manche Kinder während der Durchführung der Studie aus ihrer ursprünglichen Fragebogen-Altersgruppe herausgewachsen sind, werden außerdem zu Visite 17, zu Visite 24 oder Visite 25 oder Visite 26 und zu EOT die Fragebogen-Versionen ausgefüllt, die für das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Visite 17 zutreffend sind.</p> <p>Aufgrund der Verlängerung der Studie wurden zusätzliche Erhebungszeitpunkte für die PROs eingeführt. Dadurch soll vermieden werden, dass mehrere Jahre zwischen den PRO-Erhebungen liegen, was die Vergleichbarkeit und Interpretation der Ergebnisse erschweren würde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globales Amendment #6: Alle Patienten mussten bei Visite 17 PRO-Fragebögen ausfüllen. Außerdem wurden Patienten, die aus ihrer ursprünglichen Altersgruppe herausgewachsen waren, gebeten, einen zusätzlichen Fragebogen für ihre aktuelle Altersgruppe auszufüllen. Globales Amendment #9: Neue (und zusätzliche) altersgemäße PRO wurden bei Visite 17 eingeführt und bei EOT wiederholt. Die erwachsenen Patienten wurden gebeten, ihr Einverständnis zu geben, dass ihre Eltern/LAR denselben Fragebogen ausfüllen, den die Eltern bei Visite 17 ausgefüllt hatten.</li> <li>• Globales Amendment #10: Die PRO wurden bei den Visiten 22/23/24 (der jeweils relevanten Visite, bei der die neurokognitiven Bewertungen zum ersten Mal bei jedem Patienten durchgeführt werden) hinzugefügt und bei der Visite am EOT durchgeführt.</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <p>Aufgrund theoretischer Sicherheitsbedenken hinsichtlich der PEGylierung wurden mit dieser Änderung die potenziellen klinischen Auswirkungen einer längerfristigen Exposition gegenüber Nonacog beta pegol unter besonderer Berücksichtigung des Plexus choroideus und der beiden wichtigsten Ausscheidungsorgane (Leber und Niere) eingehender</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersucht (neurologische Untersuchung, Laboranalysen der PEG-Plasmaspiegel, Leber- und Nierenparameter).</p> <p>Die Messung von PEG im Plasma, die Urinanalyse, zusätzliche neurologische Beurteilungen im Rahmen der körperlichen Untersuchung und die Biochemie einschließlich der eGFR-Analyse wurden daher bei jedem prospektiven Besuch hinzugefügt.</p> <p>Um potenzielle neurologische Nebenwirkungen und potenzielle Auswirkungen auf die Nieren umfassend überwachen zu können, werden alle ZNS-bezogenen Ereignisse und unerwünschten Nierenereignisse als MESI kategorisiert, so dass mehr Einzelheiten erfasst und eine engmaschige Nachbeobachtung gewährleistet werden konnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globales Amendement #9: Alle Ereignisse im Zusammenhang mit dem ZNS wurden als MESI kategorisiert, um mögliche neurologische Nebenwirkungen vollständig zu überwachen.</li> </ul> <p>Globales Amendement #10: Aufnahme von neurokognitiven Bewertungen in das Studienprotokoll. Renale UE wurden als MESI kategorisiert.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Bestimmung der Fallzahlen durchgeführt. Der Stichprobenumfang basiert auf den Anforderungen der EMA-Leitlinie.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Hauptphase der Studie wird analysiert und berichtet, bevor die Verlängerungsphase abgeschlossen ist. Diese Zwischenanalyse deckt alle Endpunkte ab. Darüber hinaus können Zwischenanalysen im Zusammenhang mit Zulassungsanträgen oder in Verbindung mit Anforderungen der Gesundheitsbehörden (z. B. <i>Food and Drug Administration</i> [FDA], Europäischen Arzneimittel-Agentur [<i>European Medicines Agency</i>, EMA] und <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i> [PMDA]) für/bei der behördlichen Überprüfung oder zur Gewinnung von Sicherheitsdaten durchgeführt werden.</p> <p>Im Verlauf der Studie werden einige Datenkontrollen durchgeführt, um den Anforderungen verschiedener Gesundheitsbehörden zu entsprechen. Die Sicherheits- und PK-Daten zur Visite 2 der ersten fünf Patienten in der Altersgruppe 7-12 Jahre werden zusammengefasst und ausgewertet, bevor mit der Verabreichung in der Altersgruppe 0-6 Jahre begonnen werden kann. Die PK-Daten der ersten fünf Patienten in der Altersgruppe 0-6 Jahre zur Visite 2 werden zusammengefasst und bewertet, um die Dosis anzupassen, wenn sich herausstellt, dass das PK-Profil einen klinisch relevanten Unterschied zu dem von Erwachsenen aufweist.</p> <p><b>Primäres Studienende (Hauptphase):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 07. April 2014</li> </ul> <p><b>Zwischenanalysen / Datenschnitte (Verlängerungsphase):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ex-Interim I: 01. Oktober 2018 (vorläufige Schließung der klinischen Datenbank)</li> <li>• Ex-Interim II: 25. November 2020 (vorläufige Schließung der klinischen Datenbank); 08. Februar 2021 (vorläufige Schließung und Stichtag für die Argus Sicherheitsdatenbank)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Aufgrund des einarmigen Charakters der Studie findet keine Randomisierung statt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten werden jedoch zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung in zwei Altersgruppen stratifiziert: 0-6 Jahre und 7-12 Jahre, jeweils einschließlich.
<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	Die Patienten wurden für das Screening mittels interaktivem Voice-Web-Response-System ( <i>interactive voice web response system, IV/WRS</i> ) registriert. Eine Randomisierung fand aus den oben beschriebenen Gründen nicht statt.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein, unverblindet b) nein, unverblindet c) nein, unverblindet Die Studie wurde offen durchgeführt (Novo Nordisk A/S, Studienpersonal und Studienteilnehmer).
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysierte Populationen:</b></p> <p>Mit Ausnahme des Konfidenzintervalls für die Hemmkörperate und die annualisierte Blutungsrate basiert die Auswertung der Daten auf deskriptiven Statistiken, d. h. auf zusammenfassenden Tabellen, Aufstellungen und Abbildungen. Mehrere Blutungen, die durch dasselbe Ereignis (z. B. einen Fahrradunfall) oder zum selben Zeitpunkt auftreten, werden als eine Blutungsepisode gezählt.</p> <p>Die neurokognitiven Untersuchungen werden in erster Linie auf der Grundlage von Referenzbereichen bewertet, die von Kindern und jungen Erwachsenen aus einer parallelen normativen Beobachtungsstudie zur Hämophilie (eTHINK) gewonnen wurden, und in zweiter Linie, soweit möglich, auf der Grundlage von normativen Referenzbereichen aus der allgemeinen Bevölkerung. Die Überprüfung von Einzelfällen wird durch ein externes Expertengremium in Form von narrativen und kategorialen Beurteilungen durchgeführt.</p> <p>Im Allgemeinen werden alle Zusammenfassungen und Analysen auch nach Altersuntergruppen (0-6 und 7-12 Jahre) vorgenommen.</p> <p><b>Full Analysis Set (FAS)</b></p> <p>Die FAS umfasst alle Patienten mit Wirksamkeitsdaten nach Verabreichung von Nonacog beta pegol. Die Analyse der Wirksamkeits- und PK-Daten erfolgt auf der Grundlage der FAS.</p> <p><b>Safety Analysis Set (SAS)</b></p> <p>Die SAS umfasst alle Patienten, die Nonacog beta pegol erhielten. Die Sicherheitsanalysen basieren auf der SAS.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p><b>Inzidenz von Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen FIX definiert als <math>\geq 0,6</math> BU</b></p> <p>Dieser Endpunkt wird zum Ende der Hauptphase der Studie bewertet und inkludiert zusätzlich alle Daten von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts in die Verlängerungsphase eingetreten sind.</p> <p>Die Rate der neutralisierenden Inhibitoren und eine 1-seitige 97,5 % obere Konfidenzgrenze auf der Grundlage einer exakten Berechnung für eine Binomialverteilung werden angegeben. Für die Berechnung der Rate wird in den Zähler die Patienten mit Inhibitoren aufgenommen, während in den Nenner alle Patienten mit mindestens zehn ED plus alle Patienten mit weniger als zehn ED, aber mit Inhibitoren, aufgenommen werden. Angemessene Sicherheit in Bezug auf Inhibitoren wird festgestellt, wenn die beobachtete Rate kleiner oder gleich 5 % ist, was höchstens einem beobachteten FIX-Inhibitor entspricht.</p> <p>Das Auftreten von Inhibitoren in der Verlängerungsphase wird berichtet, wenn diese abgeschlossen ist.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><b>Anzahl der Blutungen während der Prophylaxe</b></p> <p>Die Anzahl der Blutungen während der Prophylaxe wurde nach Art (spontan, traumatisch oder anderer Ursprung) dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Annualisierte Blutungsrate (<i>Annualized Bleeding Rate</i>, ABR) wurden nach Art der Blutung sowie nach Altersgruppe zusammengefasst. Die ABR wurde aus der Gesamtzahl der Blutungen (behandlungsbedürftige Blutungen), die während der Prophylaxe gemeldet wurden, geteilt durch die Gesamtexpositionszeit mit Nonacog beta pegol berechnet. Das zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) wurde dabei auf der Grundlage eines Poisson-Regressionsmodells ermittelt, das um die Expositionszeit bereinigt ist und eine Überdispersion berücksichtigt.</p> <p>Blutungen, die auftreten während der Patient die wöchentliche Prophylaxe wegen einer größeren Operation unterbrochen hat, gehen nicht in die Berechnung der ABR ein.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurden Daten von Patienten, die die Studie vorzeitig (aber nach mehr als einem Monat Prophylaxe) beendet haben, unter Verwendung eines <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF)-Ansatzes imputiert. Wenn Patienten aufgrund einer unwirksamen Prophylaxe aus der Studie ausschieden, könnte die Sensitivitätsanalyse zu einer korrekteren Schätzung des Behandlungseffekts führen.</p> <p><b>Hämostatische Wirkung von Nonacog beta pegol bei der Behandlung von Blutungen</b></p> <p>Die Zusammenfassungen dieses Endpunkts umfassten Blutungen sowohl aus der Hauptphase als auch aus der Verlängerungsphase bis zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse, da sie auf dieselbe Weise behandelt wurden. Die Zusammenfassungen wurden auch für die Hauptphase und die Verlängerungsphase separat ausgewiesen. Die hämostatische Wirkung wurde zudem nach Art der Blutung und nach Altersgruppe zusammengefasst.</p> <p>Die Beschreibung der hämostatischen Wirkung von Nonacog beta pegol bei der Behandlung von Blutungen wurde gemessen und anhand der 4-Punkte-Skala für das hämostatische Ansprechen (ausgezeichnet, gut, moderat und schlecht) aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgezeichnet: Abrupte Schmerzlinderung und/oder deutliche Verbesserung der objektiven Anzeichen von Blutungen innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis Nonacog beta pegol.</li> <li>• Gut: Spürbare Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Anzeichen von Blutungen innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis Nonacog beta pegol.</li> <li>• Moderat: Wahrscheinliche oder leichte positive Wirkung innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis Nonacog beta pegol, die aber mindestens eine weitere Injektion erfordert.</li> <li>• Schlecht: Keine Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung zweier Dosen Nonacog beta pegol.</li> </ul> <p>Die Erfolgsquote wurde berechnet, indem gute oder ausgezeichnete Ergebnisse als Erfolge und schlechte und mäßige als Misserfolge gezählt wurden.</p> <p><i>Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia (Haemo-QoL) und Preschool Children Quality of Life</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Questionnaire der niederländischen Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung am Universitätsklinikum Leiden (TAPQoL)</b></p> <p>Der Haemo-QoL wurde für Patienten ab 4 Jahren eingesetzt, der TAPQoL für Patienten bis 3 Jahre. Die Fragebögen wurden an Patienten (4-7 Jahre, 8-12 Jahre) und Eltern (von Patienten im Alter von 0-3 Jahren, 4-7 Jahren, 8-12 Jahren) bei dem Screening für die Studie (Visite 1), am Ende der Hauptphase bei Visite 11 (12 Monate nach dem Screening) und bei Visite 17 (30 Monate nach Visite 11) verteilt. Bei Visite 17 wurden zusätzliche altersgerechte PRO-Fragebögen (Haemo-QoL 8-12 Jahre Analyseset) eingeführt, die als Ausgangsdaten für die Visiten 24, 25, 26 und EOT dienten.</p> <p>Die Skalenwerte für Haemo-QoL reichen von 0 bis 100, wobei hohe Werte (nahe 100) eine <u>geringe</u> Lebensqualität anzeigen. Die TAPQoL - Skalenwerte liegen zwischen 0 bis 100, wobei höhere Werte für eine <u>bessere</u> Lebensqualität stehen.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse einschließlich SUE, MESI und Entwicklung von HCP-Inhibitoren</b></p> <p>Mit der Behandlung einhergehende UE (definiert als UE, die nach der Verabreichung der Studienmedikation auftreten) und SUE werden nach Häufigkeit der Ereignisse und Häufigkeit der Patienten mit einem Ereignis zusammengefasst. Ähnliche Zusammenfassungen, die nach Schweregrad und kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation gegliedert sind, werden ebenfalls erstellt. UE, die in der Zeit zwischen dem Absetzen der wöchentlichen Prophylaxebehandlung durch den Patienten, in Vorbereitung einer größeren Operation, und dem Datum und der Uhrzeit der Wiederaufnahme der wöchentlichen Prophylaxebehandlung durch den Patienten auftreten, werden in einer Liste aufgeführt. Die MESI werden analog zu den UE zusammengefasst. Darüber hinaus werden alle UE und SUE einschließlich einschlägiger klinischer Informationen aufgelistet. HCP-Inhibitoren werden aufgelistet. Alle zusätzlichen Sicherheitsparameter wie Laborparameter, einschließlich der Berechnung der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), und körperliche Untersuchungen, einschließlich neurologischer Bewertungen, werden zusammengefasst und aufgelistet.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Allgemeinen werden alle Zusammenfassungen und Analysen auch nach Altersuntergruppen (0-6 und 7-12 Jahre) vorgenommen.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-2
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Da die Studie einarmig ist, wurde keine Randomisierung vorgenommen. a) Es wurden insgesamt 28 Patienten gescreent. Es wurden 25 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei zwölf Patienten in der Altersgruppe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	von 0-6 Jahren und 13 Patienten in der Altersgruppe von 7-12 Jahren bei Studienbeginn waren. b) Es erhielten insgesamt 25 Patienten die Studienmedikation (Nonacog beta pegol). In der Analyse des primären Endpunktes (Inzidenz von Hemmkörpern [Inhibitoren] gegen FIX) wurde die FAS bestehend aus 25 Patienten berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Screening → Einschluss in die Studie</b></p> <p>28 Patienten wurden gescreent und 25 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.</p> <p><b>Einschluss in die Studie → Behandlung (mind. eine Dosis)</b></p> <p>Alle 25 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, haben mindestens eine Dosis Nonacog beta pegol erhalten</p> <p><b>Behandlung (mind. eine Dosis) → Ende der Hauptphase</b></p> <p>24 Patienten haben die Hauptphase der Studie beendet. Ein Patient zog seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie während der Hauptphase zurück.</p> <p><b>Ende der Hauptphase → Einschluss in die Verlängerungsphase</b></p> <p>Von den 24 Patienten, die die Hauptphase abschlossen, nahmen 22 Patienten (88 %) an der Verlängerungsphase teil (elf Patienten in jeder Altersgruppe), während 2 Patienten nicht in die Verlängerungsphase aufgenommen wurden. Beide Patienten wurden auf Grund des Ausschlusskriteriums #5 (Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, die Studienverfahren zu befolgen) aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p><b>Einschluss in die Verlängerungsphase → Ende der Verlängerungsphase</b></p> <p>Von den 22 Patienten blieben zwölf Patienten bis zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes in der Studie, und zehn Patienten schieden während der Verlängerungsphase bis zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung aus. Die Ausschlusskriterien/Abbruchstermini oder -ereignisse waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlusskriterium #5 (Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, die Studienverfahren zu befolgen)</li> <li>• Keine Compliance</li> <li>• Rücknahme der Einwilligung</li> <li>• Sonstiges (elterliche Bedenken wegen des PEGylierten Produkts)</li> <li>• Sonstiges (Wegfall des primären Prüfarztes am Standort)</li> <li>• Sonstiges (das Studienpersonal hat den Kontakt zum Patienten für einige Monate verloren)</li> <li>• Sonstige (Wegzug des Patienten aus der Region)</li> <li>• Sonstiges (Studienmedikation nicht für die Prophylaxe zugelassen)</li> </ul>

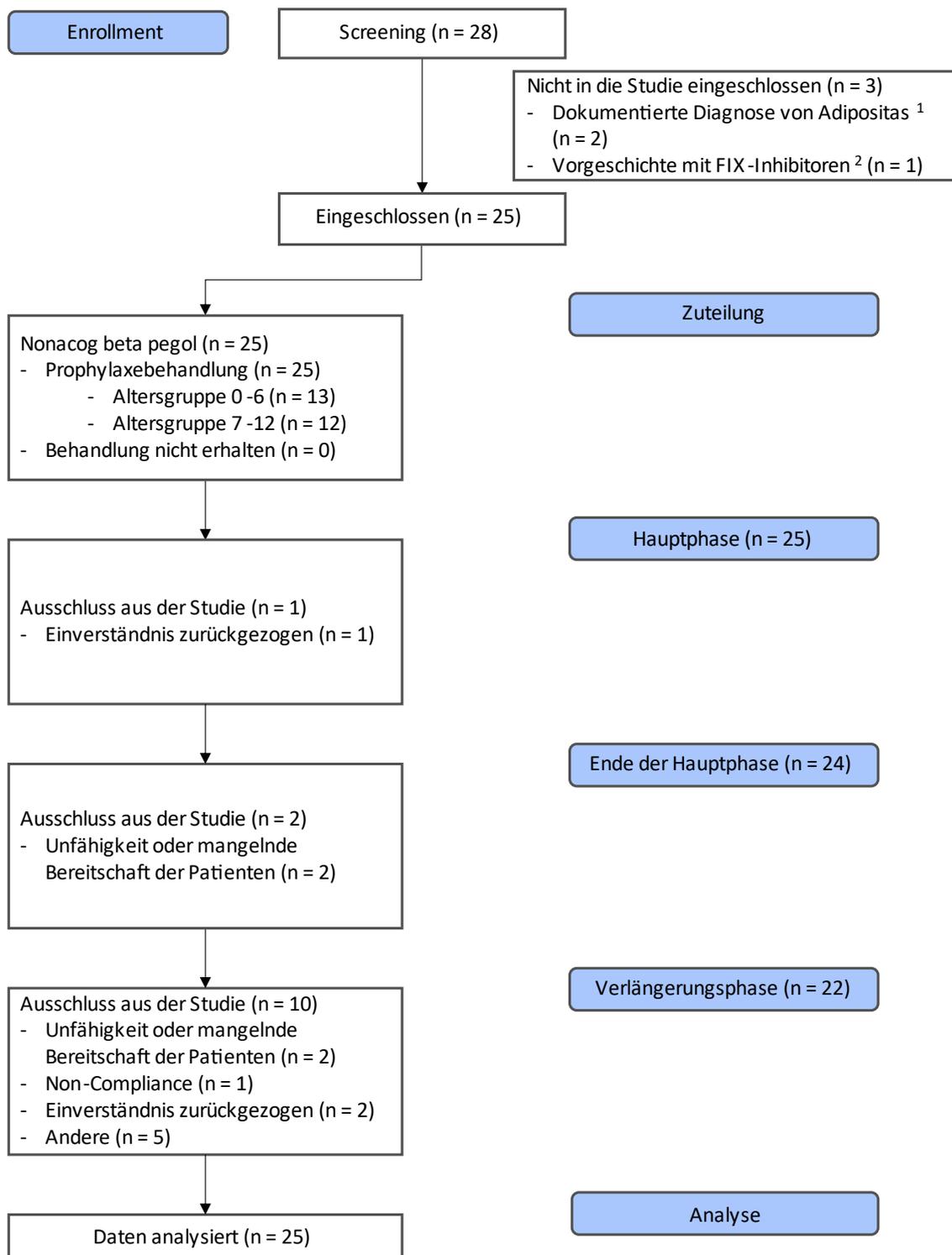
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Keiner der Patienten musste aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschlossen werden. Alle ausgeschiedenen Patienten haben bis zum Zeitpunkt ihres Ausschlusses Daten geliefert. Die FAS und SAS umfassten jeweils alle eingeschlossenen 25 Patienten.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer:</p> <p>Zum aktuellen Datenschnitt betrug die mittlere Behandlungsdauer 6,03 Jahre. Die Studie endet, wenn der letzte Patient das 12. Lebensjahr vollendet hat und an einer planmäßigen oder EOT-Visite teilgenommen hat.</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 07.04.2014 (Ende der Hauptphase)</li> <li>• 01.08.2018 (Zwischenauswertung der Verlängerungsphase)</li> <li>• 25.11.2020 (Zwischenauswertung der Verlängerungsphase, Cut-off für die klinische Datenbank), 08.02.2021 (Cut-off für die Sicherheitsdatenbank)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, die Hauptphase der Studie endete wie geplant. Die Verlängerungsphase ist noch laufend.

**a: nach CONSORT 2010.**

ABR: Annualisierte Blutungsrate, *Annualized Bleeding Rate*; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANSM: *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AUC: Fläche unter der Kurve, *Area Under the Curve*; BMI: Body-Mass-Index; BU: Bethesda-Einheit, *Bethesda Unit*; C<sub>30min</sub>: FIX-Aktivität nach 30 Minuten; CHMP: Ausschuss für Humanarzneimittel, *Committee for Medicinal Products for Human Use*; CL: Clearance; ED: Expositionstag, *Exposure Day*; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, *estimated Glomerular Filtration Rate*; EMA: Europäischen Arzneimittel-Agentur, *European Medicines Agency*; EOT: Studienende, *End Of Trial*; FAS: *Full Analysis Set*; FDA: *Food and Drug Administration*; FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; FPFV: Erste Visite des ersten Patienten, *First Patient First Visit*; HCP: Wirtszellproteine, *Host Cell Protein*; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, *Human Immunodeficiency Virus*; I.E.: Internationale Einheiten; IFU: Inhibitor-Nachuntersuchung; IMP: Prüfearzneimittel, *Investigational Medicinal Product*; IMPD: *Investigator Medicinal Product Dossier*; IR<sub>30 min</sub>: Inkrementelle Erholung nach 30 Minuten, *Incremental Recovery*; IV/WRS: Interaktives Voice-Web-Response-System, *Interactive Voice Web Response System*; KI: Konfidenzintervall; LAR: Gesetzlich bevollmächtigte Vertreter, *Legally Authorised Representative*; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; LPLV: Letzte Visite des letzten Patienten, *Last Patient Last Visit*; MESI: Medizinisches Ereignis von besonderem Interesse, *Medical Event Of Special Interest*; PEG: Polyethylenglycol; PK: Pharmakokinetisch; PMDA: *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*; PRO: Von den Patienten berichtetes Ergebnis, *Patient Reported Outcome*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SAS: *Safety Analysis Set*; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZNS: Zentralnervensystem

a: Die Zahlenfolge der Amendments ist nicht fortlaufend, da die Amendments in diesem Abschnitt in global (für alle Länder) und regional unterteilt werden, die Nummern der Amendments jedoch nach dem Datum der Erstellung vergeben werden.

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



1. 1: Adipositas war definiert als Body -Mass-Index (BMI) gleich oder größer als dem 95. Perzentil für das Alter bei Kindern  $\geq 2$  Jahre
2. 2: Vorgeschichte mit FIX-Inhibitoren basiert auf der Grundlage vorhandener medizinischer Aufzeichnungen, der Überprüfung von Laborberichten und der Befragung von Patienten/Betreuern

Abbildung 4-2: CONSORT-Flow-Chart zur Studie Paradigm 5

Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Paradigm 6 (NN7999-3895)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Das primäre Ziel</b> der Studie Paradigm 6 war es die Immunogenität von Nonacog beta pegol (glykopegylierter rekombinanter [Blutgerinnungs-]Faktor IX [FIX]) zu untersuchen.</p> <p><b>Das sekundäre Ziel</b> war es die Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol, sowohl in der Langzeitprophylaxe als auch bei Blutungen (spontan und traumatisch) zu untersuchen. Die Wirksamkeit wurde unter anderem durch den Surrogatmarker FIX-Aktivität und durch die Überwachung der Anzahl der Dosen und des Verbrauchs von Nonacog beta pegol untersucht.</p>
	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Paradigm 6 ist eine einarmige, multinationale, nicht kontrollierte Open-Label-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen (spontan und traumatisch) bei <b>zuvor unbehandelten</b> pädiatrischen männlichen Patienten (&lt; 6 Jahren) mit Hämophilie B mit einer FIX-Aktivität von <math>\leq 2\%</math>.</p> <p>Die Studie umfasst einen Behandlungsarm, in dem mindestens 40 Patienten mit 40 I.E./kg Nonacog beta pegol behandelt werden sollen. Darüber hinaus wird Nonacog beta pegol im Falle von Blutungen verabreicht.</p> <p>Die Studie besteht aus vier Teilen: Screening, Hauptphase, Verlängerungsphase und eine Prophylaxephase bis zum Studienende (<i>End Of Trial</i>, EOT).</p> <p>Die Europäischen Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>, EMA) verlangt die Vorlage von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von mindestens 50 Expositionstagen (<i>Exposure Day</i>, ED) bei mindestens 20 Patienten für die Zulassung bei zuvor unbehandelten Patienten. Zudem wird eine anschließende Verlängerungsphase gemäß den Leitlinien bei mindestens 40 Patienten, also mindestens 100 ED gefordert. Es war geplant, 60 Patienten in das Screening aufzunehmen. Wenn mindestens 20 Patienten mindestens 50 ED erreicht haben, wird die Analyse und Auswertung der Hauptphase durchgeführt. Nach Möglichkeit werden alle Patienten in die Verlängerungsphase eingeschlossen, um Daten für mindestens 100 ED bei mindestens 40 Patienten zu sammeln. Die Ergebnisse aller Patienten in allen Teilen der Studie werden in einem finalen Studienbericht zusammengefasst, sobald der letzte Patient die Studie beendet hat.</p> <p>Das Studiendesign basiert auf der vom Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>, CHMP) der EMA entwickelten Leitlinie zur klinischen Prüfung von rekombinanten und plasmatischen FIX-Präparaten.</p> <p><b>Es gab folgende Studienphasen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hauptphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Screening (Visite 0):</b> Die Screening-Visite kann mit der ersten Behandlung mit Nonacog beta pegol (Visite 1) kombiniert</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden, sodass die Patienten unmittelbar nach Bestätigung der Einschluss- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen und wegen ihrer ersten Blutung behandelt werden können.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Behandlungsphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Visiten 1-20 Präprophylaxe/Prophylaktische Behandlung: Die Visiten 1-20 finden statt, wenn eine Blutung des Patienten behandelt werden muss und/oder die Visiten nach individuellem Ermessen der Prüfarzte und der Eltern/gesetzlich bevollmächtigten Vertreter (<i>legally authorised representative</i>, LAR) geplant werden. Falls der Prüfarzt und die Eltern/gesetzlich bevollmächtigten Vertreter entscheiden nicht direkt nach Visite 0 mit der regulären einmal wöchentlichen Prophylaxe zu beginnen, kann der Patient stattdessen im Rahmen der Präprophylaxe nur bei Bedarf oder mit einem längeren Intervall als einmal wöchentlich mit 40 I.E./kg Nonacog beta pegol behandelt werden. Die Prophylaxe-Behandlung kann bei Visite 1 oder zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Präprophylaxe-Phase beginnen und muss spätestens dann eingeleitet werden, wenn der Patient 20 ED in der Präprophylaxe erreicht hat oder 24 Monate alt geworden ist, je nachdem, was zuerst eintritt. Die ersten 10 ED mit Nonacog beta pegol (Visite 1-Visite 10) müssen im Studienzentrum stattfinden. Die Visiten 11-20 sollten vorzugsweise im Studienzentrum stattfinden, die Dosierung kann jedoch auch außerhalb des Studienzentrums erfolgen, wenn medizinisches Fachpersonal, das im Umgang mit anaphylaktischen Reaktionen qualifiziert ist, anwesend ist.</li> <li>▪ Visite 21-22 prophylaktische Behandlung: Ab Visite 21 erhalten alle Patienten (einschließlich der Patienten, die zuvor eine Präprophylaxe erhielten) eine einmal wöchentliche Prophylaxe-Behandlung mit 40 I.E./kg Nonacog beta pegol. Zwischen den Visiten erhalten die Patienten die Behandlung nach Möglichkeit zu Hause.</li> <li>▪ Visite 23 Ende der Hauptphase: Die Visite 23 sollte entweder an ED 50, ED 51 oder ED 52 stattfinden.</li> </ul> </li> <li>• <b>Verlängerungsphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Behandlungsphase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Visite 24-27: Während der gesamten Verlängerungsphase wird die Prophylaxe mit 40 I.E./kg Nonacog beta pegol einmal wöchentlich fortgesetzt.</li> <li>▪ Visite 28 Ende der Verlängerungsphase: Visite 28 sollte entweder an ED 100, ED 101 oder ED 102 stattfinden</li> <li>▪ Visite 29-EOT: Nach Visite 29 sind Visiten im Abstand von 24 Wochen <math>\pm</math> 4 Wochen vorgesehen. Dieser Behandlungsplan gilt bis zum EOT.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EOT: Die EOT-Visite findet nach Abschluss von mindestens 100 ED statt oder wenn der Patient aus der Studie ausscheidet.</li> <li>- <b>Follow-up:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibitor Nachuntersuchung (<i>Inhibitor Follow-Up</i>, IFU): IFU Visiten müssen nur durchgeführt werden, wenn hohe Titer von FIX-Inhibitoren (<math>\geq 5</math> Bethesda-Einheit [<i>Bethesda unit</i>, BU]) festgestellt werden. Nach der Bestätigung der Entwicklung von Inhibitoren ist die Behandlung mit Nonacog beta pegol abubrechen und drei Nachuntersuchungen im Abstand von 4 Wochen <math>\pm</math> 7 Tagen sind vorzunehmen.</li> </ul> </li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden insgesamt acht wesentliche Änderungen am Studienprotokoll vorgenommen.</p> <p>Alle Änderungen des Studienprotokolls wurden vor ihrer Umsetzung gemäß den lokalen Anforderungen genehmigt. Es wurde davon ausgegangen, dass keine der wesentlichen Änderungen, welche alle nach der ersten Visite vorgenommen wurden, einen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse der Studie haben.</p> <p><b>Alle Amendments #1-8 fanden nach der ersten Visite des ersten Patienten (<i>first patient first visit</i>, FPFV) statt.</b></p> <p><b>Globale Amendments</b></p> <p>#1 (alle Länder): 25.03.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Änderung erlaubte größere Operationen und spezifizierte die Anforderungen für größere Operationen.</li> <li>• Erfassung von Daten zur Genotypisierung der Hämophilie B-Mutation.</li> </ul> <p>#3 (alle Länder): 03.10.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Änderung wurde nach der Freigabe zur Einreichung zurückgezogen, da die beschriebene Farbe der rekonstituierten Studienmedikation nicht mit dem Qualitätsdossier zur Studienmedikation (<i>Investigator Medicinal Product Dossier</i>, IMPD) übereinstimmte.</li> </ul> <p>#4 (alle Länder): 13.12.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit dieser Änderung wurde die Änderung der Farbe der rekonstituierten Lösung von "klarer und farblos bis leicht gelber Lösung" in "klare und farblose Lösung ohne deutlich sichtbare Partikel" präzisiert.</li> </ul> <p>#5 (alle Länder): 11.12.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Änderung umfasste folgende Parameter: neurologische Untersuchung, biochemische Analyse, Polyethylenglycol (PEG)-Analyse und Größe bei bestimmten Besuchen. Auch die Teilnahme der Patienten an der Studie wurde präzisiert. Außerdem wurde festgelegt, dass alle unerwünschten Ereignisse (UE), welche sich auf das Zentralnervensystem (ZNS) bezogenen als medizinische Ereignisse von besonderem</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Interesse (<i>medical event of special interest</i>, MESI) kategorisiert werden sollten.</p> <p>#6 (alle Länder): 29.06.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Änderung umfasste neurokognitive Untersuchungen und legte fest, dass alle renalen UE als MESI eingestuft werden müssen.</li> </ul> <p>#8 (alle Länder): 05.11.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit dieser Änderung wurde der Rekrutierungszeitraum verlängert, um die Zahl der Patienten zu erhöhen, die an der Studie teilnehmen, um die Zahl der in der Studie erhobenen Baseline-Daten zu den neurokognitiven Untersuchungen zu erhöhen.</li> </ul> <p><b>Regionale Amendments</b></p> <p>#2 (Israel): 15.01.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit dieser Änderung wurde erlaubt, den FIX-Genotyp von ausgeschiedenen Patienten zu erheben, sofern dieser bereits vorliegt.</li> </ul> <p>#7 (Spanien): 31.07.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Änderung ermöglichte es den Patienten, die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft zu unterbrechen, ohne dass ein Ausschluss aus der Studie erforderlich war.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Damit ein Patient in die Studie Paradigm 6 eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einverständniserklärung nach Aufklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität (als studienbezogene Aktivitäten gelten jegliche Maßnahmen, die bei der normalen Behandlung des Patienten nicht durchgeführt worden wären).</li> <li>2. Männliche Patienten mit der Diagnose Hämophilie B (FIX-Aktivitätslevel <math>\leq 2\%</math>) auf der Grundlage von Krankenakten oder zentralen Laborergebnissen.</li> <li>3. Alter <math>&lt; 6</math> Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung</li> <li>4. Zuvor unbehandelt oder <math>\leq 3</math> ED gegenüber FIX-Präparaten (bis zu fünf vorherige ED gegenüber Blutkomponenten sind akzeptabel).</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jegliche Vorgeschichte von FIX-Inhibitoren (definiert durch medizinische Aufzeichnungen).</li> <li>2. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen das Studienmedikament oder verwandte Produkte.</li> <li>3. Frühere Teilnahme an dieser Studie. Die Teilnahme ist definiert als erste verabreichte Dosis des Studienmedikaments.</li> <li>4. Die Einnahme eines beliebigen Prüfartzeimittels (<i>investigational medicinal product</i>, IMP), innerhalb von 30 Tagen vor der Teilnahme an dieser Studie.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer Hämophilie B.</p> <p>6. Jede chronische Störung oder schwere Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung des Prüfplans gefährden könnte.</p> <p>7. Geistige Unfähigkeit, mangelnde Bereitschaft zur Zusammenarbeit oder Sprachbarriere, die ein angemessenes Verständnis und eine Zusammenarbeit ausschließt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Das Screening von Patienten für die Studie Paradigm 6 wurde in 29 Zentren in elf Ländern durchgeführt. Hiervon wurden in allen 29 Studienzentren Patienten einer Behandlung zugewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Australien (1 Studienzentrum)</li> <li>• Israel (1 Studienzentrum)</li> <li>• Japan (1 Studienzentrum)</li> <li>• Kanada (1 Studienzentrum)</li> <li>• Malaysia (4 Studienzentren)</li> <li>• Österreich (2 Studienzentren)</li> <li>• Spanien (3 Studienzentren)</li> <li>• Taiwan (2 Studienzentren)</li> <li>• Thailand (2 Studienzentren)</li> <li>• Vereinigtes Königreich (3 Studienzentren)</li> <li>• Vereinigte Staaten (9 Studienzentren)</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie Paradigm 6 umfasst einen Behandlungsarm, in dem alle Patienten einmal wöchentlich Nonacog beta pegol zur Prophylaxe erhalten. Die Behandlung mit Nonacog beta pegol wird zusätzlich im Falle von Blutungen verabreicht.</p> <p><b>Präprophylaxe</b></p> <p>Die Präprophylaxe ist fakultativ und in dem Zeitraum vor Beginn der regulären Prophylaxe. Falls der Prüfarzt und die Eltern/gesetzlich bevollmächtigten Vertreter entscheiden nicht direkt nach Visite 0 mit der regulären einmal wöchentlichen Prophylaxe zu beginnen, kann der Patient stattdessen im Rahmen der Präprophylaxe nur bei Bedarf oder mit einem längeren Intervall als einmal wöchentlich mit 40 I.E./kg Nonacog beta pegol behandelt.</p> <p><b>Prophylaxe</b></p> <p>Die Prophylaxe Behandlung kann bei Visite 1 oder zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Präprophylaxe Phase beginnen und muss spätestens dann eingeleitet werden, wenn der Patient 20 ED in der Präprophylaxe erreicht hat oder 24 Monate alt geworden ist, je nachdem, was zuerst eintritt. In der Hauptphase sowie in der Verlängerungsphase der Studie, wird eine Dosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol einmal wöchentlich (<math>\pm</math> 1 Tag) intravenös verabreicht.</p> <p><b>Blutungen (spontan und traumatisch)</b></p> <p>Patienten, bei denen eine Blutung auftritt, unabhängig von der aktuellen Behandlung und Studienphase (Präprophylaxe, Prophylaxe, Hauptphase oder Verlängerungsphase), sollten mit einer Einzeldosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol behandelt werden, bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen beträgt die empfohlene Dosis 80 I.E./kg.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In keinem Fall sollten mehr als 200 I.E./kg Nonacog beta pegol pro 24 Stunden verabreicht werden.</p> <p>Falls ein Patient an einem Tag (der nicht für die Prophylaxe-Dosierung vorgesehen ist) wegen einer Blutung behandelt wurde, sollte die nächste Prophylaxe-Dosis dennoch an dem vorgesehenen Tag verabreicht werden. Tritt eine Blutung früher am selben Tag der geplanten Prophylaxe-Dosis auf, sollte die Dosis für die Blutung und nicht für die Prophylaxe registriert werden. Außerdem soll die geplante Prophylaxe-Dosis später am selben Tag ausgelassen werden. Wenn eine Prophylaxe-Dosis verabreicht wurde und später am selben Tag eine Blutung auftritt, sollte die Blutung unabhängig von der Prophylaxe-Dosis behandelt und registriert werden.</p> <p><b>Administration</b></p> <p>Nonacog beta pegol wird als gefriergetrocknetes Pulver in Einwegfläschchen geliefert, die mit dem Lösungsmittel Histidin rekonstituiert werden. Das Studienmedikament wird als intravenöse Bolusinjektion mit einer maximalen Injektionsrate von 4 Milliliter (ml) / min verabreicht.</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>• Inzidenz von Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen FIX, definiert als Titer <math>\geq 0,6</math> BU</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Blutungen während der Prophylaxe, Annualisierte Blutungsrate (<i>Annualized Bleeding Rate, ABR</i>)</li> <li>• Hämostatische Wirkung von Nonacog beta pegol bei der Behandlung von Blutungen anhand einer kategorialen 4-Punkte-Skala für die hämostatische Wirkung (ausgezeichnet, gut, mäßig und schlecht)</li> <li>• Verbrauch und Anzahl der Dosen an Nonacog beta pegol für die Behandlung von Blutungen</li> <li>• Inkrementelle Wiederfindungsrate nach 30Minuten (IR<sub>30min</sub>), FIX-Aktivität nach 30 Minuten (C<sub>30min</sub>) und Talspiegel</li> <li>• Anzahl und Frequenz von UE, einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)</li> <li>• Anzahl und Frequenz von MESI: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikationsfehler bei der Studienmedikation</li> <li>- Bildung von Inhibitoren gegen FIX</li> <li>- Thromboembolische Ereignisse</li> <li>- Anaphylaktische Reaktion</li> <li>- Allergische Reaktion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine akute IgE-vermittelte Reaktion oder eine Überempfindlichkeit</li> <li>- ZNS-bezogene UE, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lern- und Verhaltensdefizite (z.B. Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Einschränkungen des Sehvermögens oder akute Veränderung der mentalen Leistungsfähigkeit)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Unerwünschte Wirkungen auf die Nieren, einschließlich des Neuauftretens einer Nierenerkrankung oder Nierenfunktionsstörung oder akutes, sowie chronisches Nierenversagen</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (Visite 0)</li> <li>• Präprophylaxe/Prophylaxe (Visite 1-20): ED 1-20 (<math>\pm 1</math> Tag)</li> <li>• Visiten 21-22: ED 30, ED 40 (<math>10 \pm 2</math> Wochen)</li> <li>• Ende der Hauptphase (Visite 23): ED 50 (<math>10 + 2</math> Wochen)</li> <li>• Visiten 24-27: 90 ED 60, 70, 80, 90 (<math>10 \pm 2</math> Wochen)</li> <li>• Ende der Verlängerungsphase (Visite 28): ED 100 (<math>10 + 2</math> Wochen)</li> <li>• ab Visite 29: ED 124, 148, 172, ... (<math>24 \pm 4</math> Wochen)</li> <li>• Follow-up</li> <li>• EOT</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es wurden zwei Änderungen/Klarstellungen der Zielkriterien nach FPFV vorgenommen, welche als Amendments in das Studienprotokoll aufgenommen wurden (siehe Item 3b):</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <p>Aufgrund theoretischer Sicherheitsbedenken hinsichtlich der PEGylierung werden mit dieser Änderung die potenziellen klinischen Auswirkungen einer längerfristigen Exposition gegenüber Nonacog beta pegol unter besonderer Berücksichtigung des Plexus choroideus und der beiden wichtigsten Ausscheidungsorgane (Leber und Niere) eingehender untersucht (neurologische Untersuchung, Laboranalysen der PEG-Plasmaspiegel, Leber- und Nierenparameter).</p> <p>Die Messung von PEG im Plasma, die Urinanalyse, zusätzliche neurologische Beurteilungen im Rahmen der körperlichen Untersuchung und die Biochemie einschließlich der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>; eGFR)-Analyse wurden daher bei jedem prospektiven Besuch hinzugefügt.</p> <p>Um potenzielle neurologische Nebenwirkungen und potenzielle Auswirkungen auf die Nieren umfassend überwachen zu können, werden alle ZNS-bezogenen Ereignisse und unerwünschten Nierenereignisse als MESI kategorisiert, so dass mehr Einzelheiten erfasst und eine engmaschige Nachbeobachtung gewährleistet werden konnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globales Amendment #5: Diese Änderung umfasste folgende Parameter: neurologische Untersuchung, biochemische Analyse, PEG-Analyse und Größe bei bestimmten Besuchen. Auch die Teilnahme der Patienten an der Studie wurde präzisiert. Außerdem wurde festgelegt, dass alle ZNS-bezogenen SUE als MESI kategorisiert werden sollten</li> <li>• Globales Amendment #6: Diese Änderung umfasst neurokognitive Untersuchungen und legt fest, dass alle Nierenerkrankungen als MESI eingestuft werden müssen.</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Bestimmung der Fallzahlen durchgeführt. Die Festlegung auf eine Anzahl von 40 Patienten, die die Studie beenden sollten, steht im Einklang mit den Kriterien der für die Auswahl der Studienpopulation vom CHMP der EMA entwickelten Leitlinien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Alle Daten aus der Hauptphase der Studie werden analysiert und berichtet, wenn mindestens 20 Patienten die Hauptphase mit mindestens 50 ED abgeschlossen und Visite 23 absolviert haben. Dieser Bericht wird alle Endpunkte abdecken und die Grundlage für die pädiatrische Indikation bilden. Daten von Patienten, die zu diesem Zeitpunkt in die Verlängerungsphase eingetreten sind, werden bis zum letzten Besuch vor diesem Stichtag berücksichtigt. Die Daten werden sowohl getrennt für die Hauptphase und die Verlängerungsphase als auch kombiniert berichtet.</p> <p>Darüber hinaus können Zwischenanalysen im Zusammenhang mit Zulassungsanträgen oder in Verbindung mit Anforderungen der Gesundheitsbehörden, z. B. der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), EMA und <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i> (PMDA), für die behördliche Überprüfung oder zur Gewinnung von Sicherheitsdaten durchgeführt werden.</p> <p>Ein aktualisierter Bericht mit unterstützenden Daten wird erstellt, wenn mindestens 40 Patienten mindestens 100 ED hatten. Ein Abschlussbericht mit unterstützenden Daten wird erstellt, wenn alle Patienten beide Phasen der Studie abgeschlossen haben.</p> <p><b>Zwischenanalysen/Datenschnitte (Hauptphase):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ex-Interim I: 31. August 2018 (Stichtag); 06 November 2018 (teilweise Schließung der Datenbank)</li> </ul> <p><b>Zwischenanalysen/Datenschnitte (Hauptphase und Verlängerungsphase):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ex-Interim II: 25. November 2020 (Stichtag); 09. Februar 2021 (vorläufige Schließung und Stichtag für die Argus Sicherheitsdatenbank)</li> </ul> <p><b>Studienende:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>08.12.2022 (Schließung der Datenbank)</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Aufgrund des einarmigen Charakters der Studie findet keine Randomisierung statt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine Stratifizierung vorgenommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Screening-Rate wird über das interaktive Web-Response-System ( <i>Interactive Web Response System</i> , IWRS) genau verfolgt, um abschätzen zu können, wann das Screening beendet werden muss. Alle Prüfärzte werden unverzüglich benachrichtigt, wenn der Rekrutierungszeitraum endet. Danach wird keine weitere Zustimmung von zusätzlichen Familien eingeholt, und das IWRS wird für weitere

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Rekrutierungen geschlossen, es sei denn, zusätzliche Rekrutierungen sind erforderlich, um Studienteilnehmer zu ersetzen.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein, unverblindet b) nein, unverblindet c) nein, unverblindet Die Studie wurde offen durchgeführt (Novo Nordisk A/S, Studienpersonal und Studienteilnehmer).
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Analysierte Populationen:</b> <b>Full Analysis Set (FAS)</b> Die FAS umfasst alle Patienten die Nonacog beta pegol erhielten. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgt auf der Grundlage der FAS. <b>Safety Analysis Set (SAS)</b> Das SAS umfasst alle Patienten, die Nonacog beta pegol erhielten. Die Sicherheitsanalysen basieren auf dem SAS. <b>Primärer Endpunkt</b>

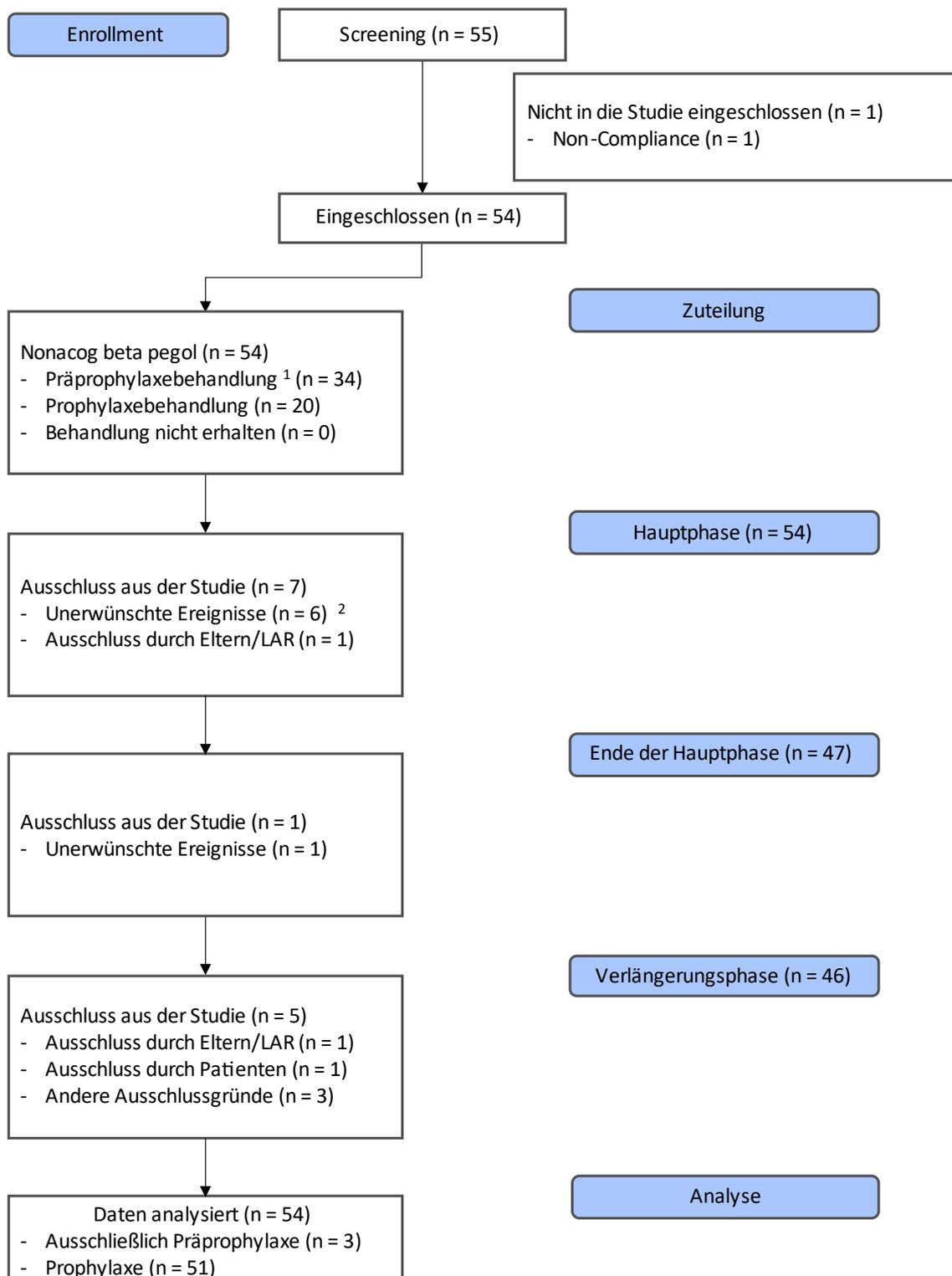
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Inzidenz von Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen FIX definiert als <math>\geq 0,6</math> BU</b></p> <p>Die Rate der neutralisierenden Inhibitoren wurde berichtet und eine 1-seitige 97,5 % obere Konfidenzgrenze auf der Grundlage einer exakten Berechnung für eine Binomialverteilung wurde angegeben. Für die Berechnung der Rate wurden in den Zähler die Patienten mit Inhibitoren aufgenommen, während in den Nenner alle Patienten mit mindestens zehn ED sowie alle Patienten mit weniger als zehn ED, aber mit Inhibitoren, aufgenommen wurden.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><b>Anzahl der Blutungen während der Prophylaxe</b></p> <p>Die ABR wird zusammengefasst und ein zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall (KI) wird auf der Grundlage eines negativen binomialen Regressionsmodells mit der Anzahl der Blutungen, die eine Behandlung mit Nonacog beta pegol erfordern, als Ergebnisvariable und unter Berücksichtigung der Expositionszeit angegeben. Um einen Vergleich mit früheren Studien zu ermöglichen, wird eine Sensitivitätsanalyse auf der Grundlage eines Poisson-Regressionsmodells durchgeführt, das eine Überdispersion berücksichtigt.</p> <p>Da damit gerechnet werden muss, dass einige Patienten die Behandlung abbrechen, wird die Auswirkung von etwaigen Abbrüchen auf die Analyse des Prophylaxeeffekts berücksichtigt. In den obigen Analysen werden mögliche unterschiedliche Behandlungsdauern bereits berücksichtigt, indem die Behandlungsdauer als Ausgleich verwendet wird. Dies ist eine angemessene Anpassung, wenn Studienabbrüche nicht mit der beobachteten Blutungshäufigkeit zusammenhängen. Da es jedoch möglich ist, dass Patienten genau wegen der beobachteten Blutungsrate die Behandlung abbrechen, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die berücksichtigen, dass sich die ausgeschlossenen Patienten möglicherweise qualitativ von den Patienten unterscheiden, die die Behandlung abgeschlossen haben. Dazu werden Sensitivitätsanalysen für alle Prophylaxe-Analysen unter Verwendung eines <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF)-Ansatzes für alle Patienten mit mindestens einer einmonatigen Prophylaxe-Behandlungsdauer durchgeführt, indem die ABR für ausgeschlossene Patienten berechnet und als Endpunkt verwendet wird. Ein Beispiel: Ein Patient mit sechs Blutungen in vier Monaten hat einen Endpunktwert von 18, was einer anhaltenden Blutungsrate von 18 Blutungen pro Jahr entspricht. Bei Patienten, die innerhalb eines Monats aus der Studie ausscheiden, führt diese Methode zu unsicheren LOCF-Werten, so dass die Imputation für diese Patienten nicht durchgeführt wird.</p> <p>Die ABR wird auch nach Art der Blutung zusammengefasst.</p> <p><b>Hämostatische Wirkung von Nonacog Beta Pegol bei der Behandlung von Blutungen</b></p> <p>Die Beschreibung der hämostatischen Wirkung von Nonacog beta pegol bei der Behandlung von Blutungen wird zusammengefasst und anhand der 4-Punkte-Skala für das hämostatische Ansprechen (ausgezeichnet, gut, moderat und schlecht) aufgeführt:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgezeichnet: Abrupte Schmerzlinderung und/oder deutliche Verbesserung der objektiven Anzeichen von Blutungen innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis Nonacog beta pegol.</li> <li>• Gut: Spürbare Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Anzeichen von Blutungen innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis Nonacog beta pegol.</li> <li>• Moderat: Wahrscheinliche oder leichte positive Wirkung innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis Nonacog beta pegol, die aber mindestens eine weitere Injektion erfordert.</li> <li>• Schlecht: Keine Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung zweier Dosen Nonacog beta pegol.</li> </ul> <p>Die Erfolgsquote wurde berechnet, indem gute oder ausgezeichnete Ergebnisse als Erfolge und schlechte und mäßige als Misserfolge gezählt wurden.</p> <p>Die hämostatische Wirkung wurde auch nach Art der Blutung zusammengefasst.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-3
<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	Da die Studie einarmig ist, wurde keine Randomisierung vorgenommen. a) Es wurden insgesamt 55 Patienten gescreent. Es gab einen Screening-Versager. b) Es erhielten insgesamt 51 Patienten eine Prophylaxe-Behandlung mit der Studienmedikation (Nonacog beta pegol) c) In der Analyse des primären Endpunktes (Inzidenz von Hemmkörpern [Inhibitoren] gegen FIX) wurde die FAS mit 51 Patienten in der Prophylaxe-Behandlung berücksichtigt.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<b>Screening → Einschluss in die Studie</b> 55 Patienten wurden gescreent und 54 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. <b>Einschluss in die Studie → Behandlung (mind. eine Dosis)</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Alle 54 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, haben mindestens eine Dosis Nonacog beta pegol erhalten</p> <p><b>Behandlung → Ende der Hauptphase</b></p> <p>47 Patienten (87 % der 54 eingeschlossenen Patienten) haben die Hauptphase der Studie beendet. Sieben Patienten haben die Studie während der Hauptphase abgebrochen (drei Patienten während der Präprophylaxe und vier Patienten während der Prophylaxe). Ein weiterer Patient hat die Studie nach der Hauptphase vor Eintritt in die Verlängerungsphase abgebrochen. Somit haben insgesamt acht Patienten die Studie vor Eintritt in die Verlängerungsphase abgebrochen. Bei sieben Patienten stand der Studienabbruch in Zusammenhang mit UE. Bei einem weiteren Patienten wurde die Teilnahme an der Studie während der Hauptphase durch die Eltern/LAR beendet und der Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen. Die drei Patienten, welche bereits in der Präprophylaxe aus der Studie ausgeschlossen wurden, sind nicht in die Phase der Prophylaxe-Behandlung eingetreten.</p> <p><b>Ende der Hauptphase → Ende der Verlängerungsphase</b></p> <p>Von den 47 Patienten, welche die Hauptphase abgeschlossen haben, haben 42 Patienten (78 % der 54 eingeschlossenen Patienten) auch die Verlängerungsphase abgeschlossen. Fünf Patienten haben während der Verlängerungsphase die Studie abgebrochen. Bei einem Patienten wurde die Teilnahme an der Studie während der Verlängerungsphase durch die Eltern/LAR beendet. Bei einem Patienten wurde die Teilnahme an der Studie während der Verlängerungsphase durch den Patienten selbst beendet. Bei drei Patienten lagen andere nicht näher beschriebene Ausschlussgründe vor.</p> <p><b>Ende der Verlängerungsphase → EOT</b></p> <p>Insgesamt haben 41 Patienten (76 % der 54 eingeschlossenen Patienten) die Studie abgeschlossen.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer:</p> <p>Die mittlere Behandlungsdauer betrug in der Prophylaxe 3,8 Jahre, insgesamt 4,04 Jahre</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 31.08.2018 (Zwischenauswertung der Haupt- und Verlängerungsphase). 06.11.2018 (teilweise Schließung der Datenbank)</li> <li>• 25.11.2020 (Zwischenauswertung der Haupt- und Verlängerungsphase) 09.02.2021 (vorläufige Schließung und Stichtag für die Argus Sicherheitsdatenbank)</li> <li>• 08.12.2022 (Schließung der Datenbank)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig mit der Schließung der Datenbank am 08.12.2022 beendet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i>; BU: Bethesda-Einheit, <i>Bethesda Unit</i>; C<sub>30min</sub>: FIX-Aktivität nach 30 Minuten; CHMP: Ausschuss für Humanarzneimittel, <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>; ED: Expositionstag, <i>Exposure Day</i>; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>; EMA: Europäischen Arzneimittel-Agentur, <i>European Medicines Agency</i>; EOT: Studienende, <i>End Of Trial</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; FDA: <i>Food and Drug Administration</i>; FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; FPFV: Erste Visite des ersten Patienten, <i>First Patient First Visit</i>; I.E.: Internationale Einheit; IFU: Inhibitor-Nachuntersuchung; IMP: Prüfarzneimittel, <i>Investigational Medicinal Product</i>; IMPD: <i>Investigator Medicinal Product Dossier</i>; IR<sub>30 min</sub>: Inkrementelle Erholung nach 30 Minuten, <i>Incremental Recovery</i>; IWRS: Interaktives Web Response System, <i>Interactive Web Response System</i>; KI: Konfidenzintervall; LAR: Gesetzlich bevollmächtigte Vertreter, <i>Legally Authorised Representative</i>; LOCF: Last Observation Carried Forward; MESI: Medizinisches Ereignis von besonderem Interesse, <i>Medical Event of Special Interest</i>; PEG: Polyethylenglycol; PMDA: <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SAS: <i>Safety Analysis Set</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZNS: Zentralnervensystem</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



1. Im Verlauf der Studie wechselten insgesamt 31 Patienten von der Präprophylaxebehandlung in die Prophylaxebehandlung
2. Drei der sechs Patienten wurden aufgrund von unerwünschten Ereignissen bereits während der Präprophylaxebehandlung ausgeschlossen

Abbildung 4-3: CONSORT-Flow-Chart zur Studie Paradigm 6

**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.*

Im Rahmen der Bibliografischen Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2, der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde keine relevante RCT identifiziert.

Daher entfallen die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der Studien. Aus Gründen der Transparenz wird das Verzerrungspotenzial der für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 bewertet. Die Ergebnisse der Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-41 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Paradigm 5 (NN7999-3774)

**Studie: Paradigm 5 (NN7999-3774)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Ex-Interim II Clinical Trial Report Paradigm 5 (03.09.2021)	-

**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:

---

Paradigm 5 ist eine einarmige, multinationale, nicht kontrollierte Open-Label-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und PK von Nonacog beta pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen (spontan und traumatisch) bei zuvor behandelten pädiatrischen männlichen Patienten mit Hämophilie B.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 5 ist eine Open-Label-Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 5 ist eine Open-Label-Studie.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate (ABR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 5 ist eine Open-Label-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des *Intention-To-Treat* (ITT)-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, welche mindestens eine Dosis Nonacog beta pegol erhalten haben, in ihrem jeweiligen Behandlungsarm berücksichtigt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit Hilfe des *Quality of Life assessment instrument for children and adolescents with Haemophilia (Haemo-QoL)* Fragebogen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 5 ist eine Open-Label-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, welche mindestens eine Dosis Nonacog beta pegol erhalten haben, in ihrem jeweiligen Behandlungsarm berücksichtigt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit Hilfe des *Preschool Children Quality of Life Questionnaire* der niederländischen Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung am Universitätsklinikum Leiden (TAPQoL) Fragebogen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 5 ist eine Open-Label-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, welche mindestens eine Dosis Nonacog beta pegol erhalten haben, in ihrem jeweiligen Behandlungsarm berücksichtigt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Sicherheit - Unerwünschter Ereignisse (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 5 ist eine Open-Label-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, welche mindestens eine Dosis Nonacog beta pegol erhalten haben, in ihrem jeweiligen Behandlungsarm berücksichtigt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Paradigm 6 (NN7999-3895)

**Studie: Paradigm 6 (NN7999-3895)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Report Paradigm 6 (11.06.2023)	-

**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:

---

Paradigm 6 ist eine einarmige, multinationale, nicht kontrollierte Open Label Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen (spontan und traumatisch) bei zuvor unbehandelten pädiatrischen männlichen Patienten mit Hämophilie B mit einer FIX Aktivität von  $\leq 2\%$

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 6 ist eine Open-Label-Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 6 ist eine Open-Label-Studie.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate (ABR)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 6 ist eine Open-Label-Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, welche mindestens eine Dosis Nonacog beta pegol erhalten haben, in ihrem jeweiligen Behandlungsarm berücksichtigt.

---

**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:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschter Ereignisse (UE)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Paradigm 6 ist eine Open-Label-Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, welche mindestens eine Dosis Nonacog beta pegol erhalten haben, in ihrem jeweiligen Behandlungsarm berücksichtigt.

---

**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:

---

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Ergänzende Darstellung der pivotalen Phase 3 Studien**

Alle Quellen, welche in Anhang 4-G angegeben werden, sind in der Referenzliste hinterlegt (vgl. Abschnitt 4.6).

Im Folgenden werden aus Gründen der Transparenz die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 dargestellt. Das Design und die Durchführung der Studien folgen den Vorgaben der Richtlinie der EMA, d.h. es handelt sich um einarmige, nicht vergleichende Studien (vgl. Anhang 4-E).

Die Ergebnisse dieser Phase 3 Studien mit Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

### **Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

#### *Patientencharakteristika*

Im Rahmen der ergänzenden Darstellung der pivotalen Phase 3 Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 von Nonacog beta pegol wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Baseline erhoben und dokumentiert. Weitere Studien aus dem Paradigm Studienprogramm sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht relevant (vgl. Anhang 4-D).

#### *Demographische Charakteristika*

- Alter und Altersgruppe
- Abstammung
- Ethnizität
- Körpergewicht
- Körpergröße
- BMI

#### *Medizinische Charakteristika*

- FIX-Aktivitätslevel basierend auf der Krankengeschichte
- FIX-Aktivitätslevel zum Zeitpunkt des Screenings
- FIX Mutation
- Behandlung vor Studienbeginn (nur für die Studie Paradigm 5, da in die Studie Paradigm 6 ausschließlich PUPs eingeschlossen wurden)
  - Aktuelle Behandlung vor der Studie
  - Expositionstage vor Studienbeginn
  - Patienten mit vorheriger Prophylaxebehandlung
    - Monate in Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn
    - Verabreichte FIX-Präparate in Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn
    - Übliche Dosierung (I.E./kg) in Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn

- Blutungen innerhalb der letzten zwölf Monate in Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn
- Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung
  - Monate in Bedarfsbehandlung vor Studienbeginn
  - Verabreichte FIX-Präparate in Bedarfsbehandlung vor Studienbeginn
  - Übliche Dosierung (I.E./kg) bei Blutungen vor Studienbeginn

***Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte***

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität, der in dieser ergänzenden Darstellung eingeschlossenen Endpunkte werden nachfolgend beschrieben.

Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 umfassen patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die „Verbesserung des Gesundheitszustandes“, die „Verkürzung der Krankheitsdauer“, die „Verlängerung des Überlebens“, die „Verringerung von Nebenwirkungen“ sowie die „Verbesserung der Lebensqualität“ [26].

Insgesamt werden zu diesen Effekten die im Folgenden beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte im Dossier dargestellt. Eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-43.

Tabelle 4-43: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der Studien Paradigm 5 und Paradigm 6

<i>Nutzendimension</i>
<b>Endpunkt</b>
<b>Mortalität</b>
n.v. <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annualisierte Blutungsrate (ABR)</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAPQoL</li> <li>• HAEMO-QoL</li> </ul>
<b>Sicherheit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE nach Schweregrad</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>• Tod aufgrund von UE</li> <li>• UE von speziellem Interesse (MESI)</li> </ul> </li> </ul>
Quelle: [16, 17, 30]
a: Die Mortalität wurde in den Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 als Teil der Sicherheitsuntersuchungen erhoben.
b: Nur in Studie Paradigm 5 erhoben
ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i> ; FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; Haemo-QoL: <i>Quality of Life assessment instrument for children and adolescents with Haemophilia</i> ; MESI: Medizinisches Ereignis von besonderem Interesse, <i>Medical Event of Special Interest</i> ; n.v.: nicht verfügbar; Ige: Immunglobulin E; TAPQoL: <i>Preschool Children Quality of Life Questionnaire</i> der niederländischen Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung am Universitätsklinikum Leiden; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

### Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Die Anzahl der Todesfälle während der Studien wurde im Rahmen der Erhebung von Unerwünschte Ereignissen (UE) erfasst und war operationalisiert als jegliches UE, das zum Tod des Patienten führte.

### Morbidität

#### **Annualisierte Blutungsrate (ABR)**

##### *Patientenrelevanz*

Ziel der Prophylaxe mit FIX-Präparaten ist die Vermeidung von Blutungen durch Substitution des mangelnden oder fehlenden Gerinnungsfaktors. Die ABR umfasst alle behandlungsbedürftigen Blutungen und gibt somit unmittelbar Auskunft über die Morbidität der Patienten. Im Rahmen vergangener Nutzenbewertungsverfahren in der Hämophilie B bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Endpunkts [1, 31]. Die klinische Relevanz des

Endpunktes wird ebenfalls durch die Empfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien bestätigt [15, 21, 32].

#### *Operationalisierung*

Die mittlere ABR wurde aus der Gesamtzahl der behandlungsbedürftigen Blutungen, die während der Prophylaxe gemeldet wurden, geteilt durch die Anzahl an Patienten und durch die gesamte Expositionszeit in Jahren mit Nonacog beta pegol berechnet. Die ABR wird als Anzahl Blutungen/Patient/Jahr angegeben. Das zweiseitige 95 % KI wurde auf der Grundlage eines Poisson Regressionsmodells ermittelt, welches für die Expositionszeit adjustiert und eine Überdispersion berücksichtigt. Zusätzlich wurde als Sensitivitätsanalyse eine negative Binomialschätzung mit zweiseitigem 95 % KI mit Adjustierung nach Expositionszeit durchgeführt. Im Rahmen der ABR wurde auch evaluiert, ob es zu Einblutungen in Zielgelenke kommt. Ein Zielgelenk wird definiert als ein Gelenk mit drei oder mehr behandlungsbedürftigen Einblutungen über einen Zeitraum von sechs Monaten. (weitere Informationen finden sich in Tabelle 4-47).

#### *Validität*

Behandlungsbedürftige Blutungen wurden in den Studien von den Patienten oder Betreuenden dokumentiert. Die ABR wurde zudem vom G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant und valide anerkannt [31, 33].

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

##### ***TAPQoL***

#### *Patientenrelevanz*

Die Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant. Die valide Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt unmittelbar wieder, wie der Patient fühlt und inwiefern er am Alltagsleben und Sozialleben teilnehmen kann. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA und AM-NutzenV ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen.

#### *Operationalisierung*

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PTPs in der Studie Paradigm 5 wurde für die jüngsten Kinder in der Altersgruppe von 0-3 der validierte *Preschool Children Quality of Life Questionnaire* der niederländischen Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung am Universitätsklinikum Leiden (TAPQoL) Fragebogen verwendet [34, 35] (weitere Informationen finden sich in Tabelle 4-54).

#### *Validität*

Der TAPQoL ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern [34, 35].

## ***HAEMO-QoL***

### *Patientenrelevanz*

Die Erfassung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant. Die valide Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt unmittelbar wieder, wie der Patient fühlt und inwiefern er am Alltagsleben und Sozialleben teilnehmen kann. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA und AM-NutzenV ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen.

### *Operationalisierung*

Für die Kinder in den Altersgruppen 4-7 und 8-12 wurde für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PTPs in der Studie Paradigm 5 jeweils eine altersgerechte Version des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens HAEMO-QoL verwendet [36]. Der Fragebogen wurde sowohl in der Patienten- als auch in der Elternversion angewandt (weitere Informationen finden sich in Tabelle 4-58).

### *Validität*

Der HAEMO-QoL ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie [36]. Der Fragebogen wurde vom G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren als valide anerkannt [31, 33].

### *Sicherheit*

#### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

##### *Patientenrelevanz*

UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA und AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen.

##### *Operationalisierung*

Unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurden folgende Kategorien zusammengefasst (weitere Informationen finden sich in Tabelle 4-62):

- Jegliche UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE nach Schweregrad
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- Tod aufgrund von UE
- UE von speziellem Interesse (MESI)

##### Jegliche UE

Ein UE war definiert als jegliches nachteilige Vorkommnis, das einer in die Studie eingeschlossenen Person widerfährt, welcher ein Medikament verabreicht wurde, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang des Vorkommnisses mit der Behandlung.

Ein UE kann daher jegliches ungünstige oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschl. eines abnormalen Laborwertes), Symptom oder Erkrankung sein, das vorübergehend mit der Anwendung eines Medikaments in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob es als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht.

Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE erfasst werden:

- Im Voraus geplante Verfahren, es sei denn, der Zustand, für den das Verfahren geplant war, hat sich seit der ersten Studienaktivität verschlechtert.
- Vorbestehende Erkrankungen, die als Ergebnis des Screening-Verfahrens festgestellt wurden. Diese sollten als Anamnese/Begleiterkrankungen dokumentiert werden.

Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*) erhoben.

#### Schwerwiegende UE (SUE)

Zur Identifizierung von SUE wurden die im Folgenden beschriebenen Definitionen und Kriterien angewendet.

Ein SUE ist ein Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis zu einem der folgenden Punkte führt:

- Tod
- Ein lebensbedrohliches Ereignis
- Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung/Invalidität
- Eine kongenitale Anomalie/ein Geburtsfehler
- Wichtige medizinische Ereignisse, die weder zum Tod führen noch lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als SUE angesehen werden, wenn sie nach angemessener ärztlicher Beurteilung den Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eine der in dieser Definition aufgeführten Folgen zu verhindern.

Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*) erhoben.

#### UE nach Schweregrad

Durch den Prüfarzt erfolgte eine Einteilung der UE nach Schweregraden gemäß folgenden Kriterien:

- Mild: Kein oder vorübergehendes Symptom; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten
- Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten

- Schwer: Beträchtliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; inakzeptabel

Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem milden, moderaten bzw. schweren UE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*) erhoben.

#### Therapieabbruch aufgrund von UE

Falls notwendig, durfte die Studienmedikation aus Sicherheitsgründen, die im Zusammenhang mit dem Prüfärzneimittel standen, nach Ermessen des Prüfärztes abgesetzt werden. In diesen Fällen sollte die Therapie mit dem Prüfärzneimittel nicht wieder begonnen werden.

Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*) vorzeitig abgebrochen haben, erhoben.

#### Tod aufgrund von UE

Todesfälle aufgrund von UE wurden umfassend dokumentiert.

Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines UE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*) verstarben, erhoben.

#### UE von speziellem Interesse (MESI)

Für die MESI wurden sowohl die Gesamtrate als auch die einzelnen *System Organ Classes* nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (SOC) berichtet. Als MESI waren folgende UE definiert:

- Medikationsfehler bei dem Prüfpräparat
- Bildung von Inhibitoren gegen FIX
- Thromboembolische Ereignisse
- Anaphylaktische Reaktion gemäß der Definition von Sampson et al. 2006 [30]
- Allergische Reaktion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, jede akute, durch Immunglobulin E (IgE) vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion, die nicht der Definition der Anaphylaxie nach Sampson et al. 2006 entspricht
- Zentralnervensystem (ZNS)-bedingte UE, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lern- und Verhaltensdefizite. Beispiele hierfür sind unter anderem Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Sehstörungen, akute Veränderungen des mentalen Status, sowie entwicklungsbedingte, kognitive oder verhaltensbedingte Probleme
- Renale UE, einschließlich des Neuauftretens einer Nierenerkrankung oder Nierenfunktionsstörung oder akutes, sowie chronisches Nierenversagen

#### *Validität*

Die Erfassung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgte basierend auf internationalen Standards gemäß MedDRA und ist somit valide.

### ***Statistische Methoden***

Die Ergebnisse zu ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten werden entsprechend der oben beschriebenen Operationalisierung dargestellt. Hierbei werden die im Studienbericht dargestellten Maßzahlen (präspezifizierte Analysen) berichtet.

Mit Ausnahme des Konfidenzintervalls für die annualisierte Blutungsrate (ABR) basiert die Auswertung der Daten auf deskriptiven Statistiken, d. h. auf zusammenfassenden Tabellen, Auflistungen und Abbildungen.

Bei den ABR werden mehrere Blutungen aufgrund desselben Ereignisses (z. B. infolge eines Fahrradunfalls) oder zum selben Zeitpunkt als eine Blutungsepisode gezählt. Die ABR wird aus der Gesamtzahl der behandlungsbedürftigen Blutungen, die während der Prophylaxe gemeldet wurden, geteilt durch die gesamte Expositionszeit in Jahren mit Nonacog beta pegol, berechnet. Das zweiseitiges 95 % KI wird auf der Basis eines Poisson-Regressionsmodells ermittelt, das um die Expositionszeit bereinigt ist und eine Überdispersion zulässt. Darüber hinaus wird ein zweiseitiges 95 % KI auf der Grundlage des negativen binomialen Regressionsmodells mit der Anzahl der Blutungen, die eine Behandlung mit FIX-Produkten erforderten, als Ergebnisvariable und unter Anpassung an die Expositionszeit angegeben.

### **Charakteristika der pivotalen Phase 3 Studien**

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

Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – ergänzend dargestellte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>Paradigm 5</b>	Einarmig, offen  Hauptphase: mindestens 52 Wochen  Verlänge- rungsphase: Bis LPLV	PTPs ≤ 12 Jahre mit Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 %)	Prophylaxe- behandlung mit Nonacog beta pegol 40 I.E./kg (N = 25)	<i>Studiendauer:</i> Zum aktuellen Datenschnitt betrug die mittlere Behandlungsdauer 6,03 Jahre. Die Studie endet, wenn der letzte Patient das 12. Lebensjahr vollendet hat und an einer planmäßigen oder EOT-Visite teilgenommen hat.  <i>Datenschnitte:</i> • 07.04.2014 (Ende der Hauptphase) • 01.10.2018 (Zwischenauswertung der Verlängerungsphase) • 25.11.2020 (Zwischenauswertung der Verlängerungsphase, Cut-off für die klinische Datenbank), 08.02.2021 (Cut-off für die Sicherheitsdatenbank)	Weltweit in 8 Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Taiwan, United Kingdom, USA)  FPFV: 16.05.2012  Ende der Hauptphase: 07.04.2014  Geplantes Ende der Verlängerungsphase: Bis 30.11.2023	<i>Primärer Endpunkt:</i> Bildung von FIX- Inhibitoren  <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> • ABR • Lebensqualität (TAPQoL und HAEMO-QoL) • UE

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>Paradigm 6</b>	Einarmig, offen  Hauptphase: Prä-prophylaxe mit folgender Prophylaxebehandlung oder direkter Start der Prophylaxebehandlung 50 - 52 ED  Verlängerungsphase: Prophylaxebehandlung Bis LPLV	PUPs < 6 Jahre mit Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 %)	Prophylaxebehandlung mit Nonacog beta pegol 40 I.E./kg (N = 51)	<i>Studiendauer:</i> Die mittlere Behandlungsdauer betrug in der Prophylaxe 3,8 Jahre, insgesamt 4,04 Jahre  <i>Datenschnitte:</i> • 31.08.2018 (Zwischenauswertung der Haupt- und Verlängerungsphase). 06.11.2018 (teilweise Schließung der Datenbank) • 25.11.2020 (Zwischenauswertung der Haupt- und Verlängerungsphase) 09.02.2021 (vorläufige Schließung und Stichtag für die Argus Sicherheitsdatenbank) • 08.12.2022 (Schließung der Datenbank)	Weltweit in 11 Ländern (Australien, Israel, Japan, Kanada, Malaysia, Österreich, Spanien, Taiwan, Thailand, United Kingdom, USA)  FPFV: 02.07.2014 Ende der Studie: 27.10.2022	<i>Primärer Endpunkt:</i> Bildung von FIX-Inhibitoren  <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> • ABR • UE
Quelle: [4, 16, 17, 37]						
ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i> ; ED: Expositionstage, <i>Exposure Day</i> ; EOT: Studienende, <i>End Of Trial</i> ; FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; FPFV: Erste Visite des ersten Patienten, <i>First Patient First Visit</i> ; HAEMO-QoL: <i>Quality of Life assessment instrument for children and adolescents with Haemophilia</i> ; I.E.: Internationale Einheit; LPLV: Letzte Visite des letzten Patienten, <i>Last Patient Last Visit</i> ; N: Anzahl der Patienten; PTPs: Vorbehandelte Patienten, <i>Previously Treated Patients</i> ; PUPs: Zuvor unbehandelte Patienten, <i>Previously Untreated Patients</i> ; RCT: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie, <i>Randomised Controlled Trial</i> ; TAPQoL: <i>Preschool Children Quality of Life Questionnaire</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: <i>United States of America</i>						

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – ergänzend dargestellte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nonacog beta pegol
<b>Paradigm 5</b>	<p><i>Prophylaxe</i></p> <p>40 I.E./kg Nonacog beta pegol einmal wöchentlich (<math>\pm</math> 1 Tag) intravenös</p> <p><i>Blutungen (spontan und traumatisch)</i></p> <p>Einzeldosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol bei milden oder moderaten Blutungen</p> <p>Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen: Einzeldosis 80 I.E./kg Nonacog beta pegol, maximal jedoch 200 I.E./kg innerhalb von 24 Stunden</p> <p><i>Operationen</i></p> <p>Zur Vorbeugung perioperativer Blutungen bei kleinen Operationen: 40 I.E./kg Nonacog beta pegol</p> <p>Vor, während und nach größeren Operationen: Dosierung von Nonacog beta pegol nach Empfehlungen der WFH-Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie:</p> <p>Präoperative Dosis zielt auf einen FIX-Aktivitätsspiegel von etwa 100 % ab (40 I.E./kg oder 80 I.E./kg Nonacog beta pegol)</p> <p>Postoperative Dosis: Intervalle von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol abgestimmt auf klinisches hämostatisches Ansprechen und Überwachung der FIX-Aktivität</p>
<b>Paradigm 6</b>	<p><i>Präprophylaxe</i></p> <p>Die Präprophylaxe ist fakultativ und in dem Zeitraum vor Beginn der regulären Prophylaxe: Bei Bedarf oder mit einem längeren Intervall als einmal wöchentlich 40 I.E./kg Nonacog beta pegol</p> <p><i>Prophylaxe</i></p> <p>40 I.E./kg Nonacog beta pegol einmal wöchentlich (<math>\pm</math> 1 Tag) intravenös</p> <p><i>Blutungen (spontan und traumatisch)</i></p> <p>Einzeldosis von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol bei milden oder moderaten Blutungen</p> <p>Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen: Einzeldosis 80 I.E./kg Nonacog beta pegol, maximal jedoch 200 I.E./kg innerhalb von 24 Stunden</p> <p>Bei Verdacht auf eine schwere Blutung ist die präventive Gabe von 80 I.E./kg vor Auftreten klinischer Symptome erlaubt.</p> <p><i>Operationen</i></p> <p>Zur Vorbeugung perioperativer Blutungen bei kleinen Operationen: 40 I.E./kg Nonacog beta pegol</p> <p>Vor, während und nach größeren Operationen: Dosierung von Nonacog beta pegol nach Empfehlungen der WFH-Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie:</p> <p>Präoperative Dosis zielt auf einen FIX-Aktivitätsspiegel von etwa 100 % ab (40 I.E./kg oder 80 I.E./kg Nonacog beta pegol)</p> <p>Postoperative Dosis: Intervalle von 40 I.E./kg Nonacog beta pegol abgestimmt auf klinisches hämostatisches Ansprechen und Überwachung der FIX-Aktivität</p>
<p>Quelle: [16, 17]</p> <p>FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; I.E.: Internationale Einheit; WFH: <i>World Federation of Hemophilia</i></p>	

### *Studiendesign der Paradigm 5*

Paradigm 5 ist eine einarmige, multinationale, Open-Label-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und PK von Nonacog beta pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen (spontan und traumatisch) bei pädiatrischen männlichen PTPs (bei Einschluss 12 Jahre oder jünger) mit Hämophilie B mit einer FIX Aktivität von  $\leq 2\%$ . Die Studie besteht aus einer Hauptphase und einer Verlängerungsphase. Die Dauer der Hauptphase beträgt für jeden Patienten mindestens 52 Wochen. Die Verlängerungsphase wird fortgesetzt, bis der letzte Patient das 12. Lebensjahr vollendet hat und an einer planmäßigen oder EOT-Visite teilgenommen hat. Die Studie umfasst einen Behandlungsarm, in dem alle Patienten einmal wöchentlich 40 I.E./kg Nonacog beta pegol zur Prophylaxe erhalten. In der Verlängerungsphase wird das gleiche Dosierungsschema verabreicht. Darüber hinaus wird Nonacog beta pegol während der Hauptphase und während der Verlängerungsphase im Falle von Blutungen verabreicht. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Nutzendossiers läuft die Studie Paradigm 5 noch. Die Hauptphase der Studie ist abgeschlossen und für die Verlängerungsphase liegt ein Datenschnitt vor. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Studie Paradigm 5 befindet sich in Anhang 4-E.

Im Dossier werden die Studienergebnisse der Paradigm 5 nach zwei Altersgruppen zu Baseline ausgewertet: 0 - 6 Jahre und 7 - 12 Jahre. Im Studienprotokoll war präspezifiziert, dass die Hauptphase der Studie analysiert und berichtet wird, bevor die Verlängerungsphase abgeschlossen ist. Die Zwischenanalyse umfasste alle präspezifizierten Endpunkte. Darüber hinaus war im Studienprotokoll präspezifiziert, dass Zwischenanalysen im Zusammenhang mit Zulassungsanträgen oder in Verbindung mit Anforderungen der Gesundheitsbehörden (z. B. FDA, EMA und PMDA) für/bei der behördlichen Überprüfung oder zur Gewinnung von Sicherheitsdaten durchgeführt werden können. Dargestellt werden die Ergebnisse zum Ende der Hauptphase und die Ergebnisse der Verlängerungsphase bis zum aktuellen Datenschnitt vom 25.11.2020/08.02.2021. Die Daten der Verlängerungsphase beinhalten die Daten der Hauptphase. Dies bedeutet beispielsweise, dass eine Blutung in der Hauptphase der Studie auch in die Berechnung der ABR für die Auswertung in der Verlängerungsphase einbezogen wird. Hervorzuheben ist die lange Beobachtungszeit der PTPs in der Studie Paradigm 5. Bis zum Datenschnitt hatten Patienten 7.924 Expositionstage mit Nonacog beta pegol und eine Gesamtzeit in der Studie von 150,87 Jahren. Die mittlere Behandlungsdauer pro Patient betrug 6,03 Jahre.

### *Studiendesign der Paradigm 6*

Paradigm 6 ist eine einarmige, multinationale, Open-Label-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen (spontan und traumatisch) bei pädiatrischen männlichen PUPs ( $< 6$  Jahren) mit Hämophilie B mit einer FIX Aktivität von  $\leq 2\%$ . Die Studie umfasst einen Behandlungsarm, in dem Patienten mit 40 I.E./kg Nonacog beta pegol behandelt werden. Darüber hinaus wird Nonacog beta pegol im Falle von Blutungen verabreicht. Die Studie besteht aus vier Teilen: Screening, Hauptphase (inklusive optionaler Präprophylaxe) und Verlängerungsphase bis zum EOT. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Nutzendossiers ist die Studie Paradigm 6 abgeschlossen und es liegt der finale Studienbericht vor. Dieser Studienbericht umfasst eine

getrennte Darstellung der Hauptphase und der Verlängerungsphase der Studie. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Studie Paradigm 6 befindet sich in Anhang 4-E.

Dargestellt werden die Ergebnisse in der Prophylaxebehandlung zum Ende der Hauptphase und zum Ende der Verlängerungsphase. Das Behandlungsschema während der Präprophylaxe entspricht nicht dem in der Fachinformation angezeigten Behandlungsschema für Nonacog beta pegol. Folglich werden die Ergebnisse der Präprophylaxe nicht dargestellt. Hervorzuheben ist die lange Beobachtungszeit der PUPs in der Studie Paradigm 6. Bis zum Ende der Studie hatten Patienten 10.200 Expositionstagen mit Nonacog beta pegol und eine Gesamtzeit in der Studie von 193,72 Jahren. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 4,04 Jahre, in der Prophylaxe 3,8 Jahre.

#### *Charakterisierung der Studienpopulationen*

Im Folgenden werden die Studienpopulationen der Studien Paradigm 5 und der Paradigm 6 charakterisiert.

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Studienbeginn – Ergänzende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Paradigm 5	Paradigm 6
	Nonacog beta pegol (PTPs)	Nonacog beta pegol (PUPs)
N	25	51
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	6,5 (3,7)	0,8 (1,1)
Median	7,0	1,0
Min; Max	1; 12	0; 5
<b>Anzahl Patienten je Altersgruppe N</b>		
0-6 Jahre n	12	51
7-12 Jahre n	13	0
<b>Abstammung N (%)</b>		
Asiatisch	8 (32,0)	18 (35,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (4,0)	6 (11,8)
Weiß	13 (52,0)	24 (47,1)
Andere	3 (12,0)	3 (5,9)
<b>Ethnizität N (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	2 (8,0)	2 (3,9)
Nicht hispanisch oder Latino	23 (92,0)	49 (96,1)
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
Mittelwert (SD)	27,5 (12,6)	10,3 (3,2)
Median	25,2	9,8
Min; Max	10,6; 60,0	3,0; 22,2
<b>Körpergröße (cm)</b>		
Mittelwert (SD)	121,4 (24,3)	77,1 (12,7)
Median	125,0	76,0
Min; Max	77,0; 162,0	47,0; 119,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Mittelwert (SD)	17,5 (2,0)	n.v.
Median	17,5	n.v.
Min; Max	14,7; 23,3	n.v.

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

Studie Gruppe	Paradigm 5	Paradigm 6
	Nonacog beta pegol (PTPs)	Nonacog beta pegol (PUPs)
N	25	51
<b>Medizinische Charakteristika</b>		
<b>FIX-Aktivitätslevel (%) basierend auf der Krankengeschichte N</b>		
< 1,0 %	20	27
<b>FIX-Aktivitätslevel (%) zum Zeitpunkt des Screenings<sup>a</sup></b>		
Mittelwert (SD)	3,4 (1,8)	1,0 (1,6)
Median	2,7	0,5
Min; Max	0,8; 8,0	0,5; 8,2
<b>FIX Mutation<sup>b</sup> N</b>		
Frameshift-Mutation	1	0
Große Deletion	2	1
Missense-Mutation	10	26
Nonsense-Mutation	6	8
Kleine Deletion	3	1
Kleine Duplikation	0	1
Kleine Insertion	0	1
Spleiß-Mutation	1	8
Andere	0	2
Keine Mutation	0	2
Unbekannt	2	0
<b>Behandlung vor Studienbeginn</b>		
<b>Aktuelle Behandlung vor der Studie N</b>		
Prophylaxebehandlung	22 (88,0)	n.v.
Bedarfsbehandlung	3 (12,0)	n.v.
<b>Expositionstage vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung)</b>		
Anzahl der Patienten (N)	25	n.v.
Mittelwert (SD)	346,3 (323,6)	n.v.
Median	226,0	n.v.
Min; Max	50; 999	n.v.
<b>Patienten mit vorheriger Prophylaxebehandlung</b>		
<b>Monate in Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn</b>		
Anzahl der Patienten (N)	22	n.v.
Mittelwert (SD)	56,4 (43,0)	n.v.
Median	46,5	n.v.
Min; Max	5; 140	n.v.
<b>Verabreichte FIX-Präparate in Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn N (%)</b>		
Rekombinante FIX-Präparate	20 (90,9)	n.v.
Plasmatische FIX-Präparate	2 (9,1)	n.v.
<b>Übliche Dosierung (I.E./kg) bei der Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn</b>		
Anzahl der Patienten (N)	22	n.v.
Mittelwert (SD)	53,5 (24,8)	n.v.
Median	50,0	n.v.
Min; Max	22; 110	n.v.
<b>Blutungen innerhalb der letzten zwölf Monate in Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn</b>		
Anzahl der Patienten (N)	20	n.v.
Mittelwert (SD)	2,9 (3,1)	n.v.
Median	2,0	n.v.
Min; Max	0; 9	n.v.

Studie Gruppe	Paradigm 5	Paradigm 6
	Nonacog beta pegol (PTPs)	Nonacog beta pegol (PUPs)
N	25	51
<b>Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung</b>		
<i>Monate in Bedarfsbehandlung vor Studienbeginn</i>		
Anzahl der Patienten (N)	3	n.v.
Mittelwert (SD)	96,7 (54,2)	n.v.
Median	110,0	n.v.
Min; Max	37; 143	n.v.
<i>Verabreichte FIX-Präparate in Bedarfsbehandlung vor Studienbeginn</i>		
Rekombinante FIX-Präparate	1 (33,3)	n.v.
Plasmatische FIX-Präparate	2 (66,7)	n.v.
<i>Übliche Dosierung (I.E./kg) bei Blutungen vor Studienbeginn</i>		
Mittelwert (SD)	1,7 (0,6)	n.v.
Median	2,0	n.v.
Min; Max	1; 2	n.v.
Quellen: [16, 17] FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; n.v.: nicht verfügbar; N: Anzahl der Patienten; PTPs: Vorbehandelte Patienten, <i>Previously Treated Patients</i> ; PUP: Zuvor unbehandelte Patienten, <i>Previously Untreated Patients</i> ; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i> a: Bei einem Patienten war das Volumen der Probe unzureichend b: Die Mutationen werden entweder durch eine im Rahmen der Studie durchgeführte Laboranalyse oder, wenn möglich, durch eine Post-hoc-Klassifizierung der in den Krankenakten der Patienten angegebenen Gendefekte, erhoben.		

### **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Da es sich bei den beiden pivotalen Phase 3 Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 um einarmige Studien handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzuschätzen. Aus Transparenzgründen wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien in Anhang 4-F detailliert bewertet.

## Zusammenfassung der Ergebnisse der pivotalen Phase 3 Studien

### Annualisierte Blutungsrate (ABR)

#### Operationalisierung

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Annualisierte Blutungsrate (ABR)

Studie	Operationalisierung
Paradigm 5	<p>Die mittlere ABR wurde aus der Gesamtzahl der behandlungsbedürftigen Blutungen, die während der Prophylaxe gemeldet wurden, geteilt durch die Anzahl an Patienten und durch die gesamte Expositionszeit in Jahren mit Nonacog beta pegol, berechnet. Die ABR wird als Anzahl Blutungen/Patient/Jahr angegeben.</p> <p>Das zweiseitige 95 %-KI wurde auf der Grundlage eines Poisson-Regressionsmodells ermittelt, welches für die Expositionszeit adjustiert und eine Überdispersion berücksichtigt. Zusätzlich wurde als Sensitivitätsanalyse eine negative Binomialschätzung mit zweiseitigem 95 % KI mit Adjustierung nach Expositionszeit durchgeführt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurden zudem die Daten von vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patienten, die mindestens einen Monat Prophylaxe erhalten hatten, mittels LOCF-Analyse imputiert. Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind, bevor sie einen Monat Prophylaxe erhalten hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Werte als zu unsicher eingeschätzt wurden. Für den Fall, dass Patienten aufgrund von ineffektiver Prophylaxe aus der Studie ausgeschieden sein sollten, würde die LOCF-Analyse eine korrektere Schätzung der Wirksamkeit erlauben.</p> <p>Die ABR wird getrennt für die spontanen, traumatischen und alle Blutungen insgesamt berechnet und berichtet.</p> <p>Im Rahmen der Erhebung der behandlungsbedürftigen Blutungen wurden auch die behandlungsbedürftigen Einblutungen in Gelenke erhoben. Ein Zielgelenk wird definiert als ein Gelenk mit drei oder mehr behandlungsbedürftigen Einblutungen über einen Zeitraum von sechs Monaten. Bei den Einblutungen in Zielgelenke wird zudem nach Ursache (spontan, traumatisch) differenziert</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten. Dies entspricht dem FAS.</p>

Studie	Operationalisierung
Paradigm 6	<p>Die ABR wurde aus der Anzahl der Blutungen, während der Prophylaxebehandlung, die eine Behandlung erforderten, geteilt durch die Anzahl an Patienten und durch die gesamte Expositionszeit in Jahren mit Nonacog beta pegol berechnet. Die ABR wird als Anzahl Blutungen/Patient/Jahr angegeben.</p> <p>Das zweiseitige 95 % KI wurde auf der Grundlage eines Poisson Regressionsmodells ermittelt, welches für die Expositionszeit adjustiert und eine Überdispersion berücksichtigt. Zusätzlich wurde als Sensitivitätsanalyse eine negative Binomialschätzung mit zweiseitigem 95 % KI mit Adjustierung nach Expositionszeit durchgeführt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurden die Daten von vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patienten, die mindestens einen Monat Prophylaxe erhalten hatten, mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) Analyse imputiert. Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind, bevor sie einen Monat Prophylaxe erhalten hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Werte für zu unsicher eingeschätzt wurden, Für den Fall, dass Patienten aufgrund von ineffektiver Prophylaxe aus der Studie ausgeschieden sein sollten, würde die LOCF-Analyse eine korrektere Schätzung der Wirksamkeit erlauben.</p> <p>Die ABR wird getrennt für die spontanen, traumatischen und alle Blutungen insgesamt berechnet und berichtet.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS).</p>
<p>Quellen: [16, 17]</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i></p>	

### **Verzerrungspotenzial**

Da es sich bei der Paradigm 5 und der Paradigm 6 um einarmige Studien handelt, deren Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen ist, ist auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch einzuschätzen. Aus Transparenzgründen wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene dennoch in Anhang 4-F detailliert bewertet.

### **Ergebnisse**

#### *Paradigm 5*

Zum Ende der Hauptphase der Studie Paradigm 5 ergab sich für Kinder  $\leq 12$  Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungen von 1,44 Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 0,92 - 2,26. Die Poisson-Schätzung ergab für Patienten in der Altersgruppe von 0 - 6 Jahren insgesamt eine ABR von 0,87 (95 % KI: 0,38; 2,01) und bei den Patienten in der Altersgruppe von 7 - 12 Jahren insgesamt eine ABR von 1,88 (95 % KI: 1,14; 3,09) (vgl. Tabelle 4-48).

Im aktuellen Datenschnitt der Verlängerungsphase der Studie Paradigm 5 (mittlere Behandlungsdauer von 6,03 Jahren/Patient) ergab sich eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungen von 0,85 Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,51 - 1,40. Die Poisson-Schätzung ergab für

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

Patienten in der Altersgruppe von 0 - 6 Jahren eine ABR von 0,63 (95 % KI: 0,33; 1,22) und bei den Patienten in der Altersgruppe von 7 - 12 Jahren eine ABR von 1,08 (95 % KI: 0,54; 2,13) (vgl. Tabelle 4-48).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Gesamtrate der annualisierten Blutungsrate (ABR) aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 5 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre	Altersgruppe zu Baseline 7 – 12 Jahre	Gesamt
<b>Ende der Hauptphase (Woche 52)</b>			
Anzahl der Patienten	12	13	25
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	7 (58,3)	3 (23,1)	10 (40)
Anzahl der Blutungen	11	31	42
Blutungen pro Patient (Min; Max)	0,0; 3,0	0,0; 8,0	0,0; 8,0
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	1,05	1,27	1,17
Individuelle ABR			
Mittelwert (SD)	0,83 (1,13)	1,96 (1,88)	1,42 (1,64)
Median	0,00	2,00	1,00
Min; Max	0,00; 3,00	0,00; 6,51	0,00; 6,51
Poisson-Schätzung	0,87	1,88	1,44
95 % KI	0,38; 2,01	1,14; 3,09	0,92; 2,26
Negative Binomialschätzung	0,87	1,92	1,45
95 % KI	0,41; 1,87	1,09; 3,40	0,90; 2,33
Patienten mit Zielgelenken zu Baseline <sup>a</sup> N (%)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (8,0)
Einblutungen in Zielgelenke <sup>b</sup> N (%)	0 (0,0)	2 (6,5)	2 (4,8)
spontan <sup>c</sup> N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
traumatisch <sup>c</sup> N (%)	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
<b>Datenschnitt 2 (beinhaltet die gesamte Hauptphase und die Verlängerungsphase bis zum Datenschnitt)</b>			
Anzahl der Patienten	12	13	25
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	4 (33,3)	1 (7,7)	5 (20)
Anzahl der Blutungen	49	79	128
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 13	0; 17	0; 17
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	6,46	5,65	6,03
Individuelle ABR			
Mittelwert (SD)	0,60 (0,73)	1,52 (1,75)	1,08 (1,41)
Median	0,33	0,78	0,50
Min; Max	0,00; 2,18	0,00; 6,38	0,00; 6,38
Poisson-Schätzung	0,63	1,08	0,85
95 % KI	0,33; 1,22	0,54; 2,13	0,51; 1,40
Negative Binomialschätzung	0,64	1,41	1,04
95 % KI	0,30; 1,37	0,77; 2,60	0,63; 1,70
Patienten mit Zielgelenken zu Baseline <sup>a</sup> N (%)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (8,0)
Einblutungen in Zielgelenke <sup>b</sup> N (%)	0 (0,0)	3 (3,8)	3 (2,3)
spontan <sup>c</sup> N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
traumatisch <sup>c</sup> N (%)	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Quelle: [16, 37]			
ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>			

Studie: Paradigm 5 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre	Altersgruppe zu Baseline 7 – 12 Jahre	Gesamt
a: Ein Zielgelenk ist definiert als ein Gelenk mit drei oder mehr behandlungsbedürftigen Einblutungen über einen Zeitraum von sechs Monaten			
b: Wenn eine der Stellen, an denen eine Einblutung auftritt, ein Zielgelenk betrifft, zählt dies als Einblutung in ein Zielgelenk. Der Prozentsatz bezieht sich auf die Anzahl der Blutungen während der Studie.			
c: Der Prozentsatz bezieht sich auf die Anzahl der Einblutungen in Zielgelenke.			

Zum Ende der Hauptphase der Studie Paradigm 5 ergab sich für Kinder  $\leq 12$  Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Rate behandlungsbedürftiger spontaner Blutungen von 0,45 spontanen Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,18 - 1,08. Die Poisson-Schätzung ergab für Patienten in der Altersgruppe von 0 - 6 Jahren eine ABR bezogen auf spontane Blutungen von 0,24 (95 % KI: 0,04; 1,39) und bei den Patienten in der Altersgruppe von 7 - 12 Jahren eine ABR bezogen auf spontane Blutungen von 0,61 (95 % KI: 0,23; 1,59) (vgl. Tabelle 4-49).

Im aktuellen Datenschnitt der Verlängerungsphase der Studie Paradigm 5 (mittlere Behandlungsdauer von 6,03 Jahren/Patient) ergab sich für Kinder  $\leq 12$  Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Rate behandlungsbedürftiger spontaner Blutungen von 0,27 spontanen Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,13 - 0,56. Die Poisson-Schätzung ergab für Patienten in der Altersgruppe von 0 - 6 Jahren eine ABR bezogen auf spontane Blutungen von 0,12 (95 % KI: 0,04; 0,38) und bei den Patienten in der Altersgruppe von 7 - 12 Jahren eine ABR bezogen auf spontane Blutungen von 0,42 (95 % KI: 0,18; 0,98) (vgl. Tabelle 4-49).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die ABR - spontane Blutungen - aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 5 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre	Altersgruppe zu Baseline 7 – 12 Jahre	Gesamt
<b>Ende der Hauptphase (Woche 52)</b>			
Anzahl der Patienten	12	13	25
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	10 (83,3)	9 (69,2)	19 (76)
Anzahl der Blutungen	3	10	13
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0,0; 2,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	1,05	1,27	1,17
Individuelle ABR			
Mittelwert (SD)	0,23 (0,60)	0,57 (1,18)	0,41 (0,95)
Median	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 2,00	0,00; 4,11	0,00; 4,11
Poisson-Schätzung	0,24	0,61	0,45
95 % KI	0,04; 1,39	0,23; 1,59	0,18; 1,08
Negative Binomialschätzung	0,24	0,58	0,43
95 % KI	0,05; 1,12	0,18; 1,85	0,17; 1,09
<b>Datenschnitt 2 (beinhaltet die gesamte Hauptphase und die Verlängerungsphase bis zum Datenschnitt)</b>			
Anzahl der Patienten	12	13	25

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

Studie: Paradigm 5 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre	Altersgruppe zu Baseline 7 – 12 Jahre	Gesamt
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	9 (75,0)	7 (53,8)	16 (64,0)
Anzahl der Blutungen	9	31	40
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 5	0; 14	0; 14
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	6,46	5,65	6,03
Individuelle ABR			
Mittelwert (SD)	0,11 (0,25)	0,37 (0,59)	0,25 (0,47)
Median	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 0,84	0,00; 1,75	0,00; 1,75
Poisson-Schätzung	0,12	0,42	0,27
95 % KI	0,04; 0,38	0,18; 0,98	0,13; 0,56
Negative Binomialschätzung	0,12	0,39	0,26
95 % KI	0,03; 0,51	0,14; 1,08	0,11; 0,63
Quelle: [16, 37]			
ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>			

Zum Ende der Hauptphase der Studie Paradigm 5 ergab sich für Kinder  $\leq 12$  Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Rate behandlungsbedürftiger traumatischer Blutungen von 0,86 traumatischen Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,50 - 1,47. Die Poisson-Schätzung ergab für Patienten in der Altersgruppe von 0 - 6 Jahren eine ABR bezogen auf traumatische Blutungen von 0,63 (95 % KI: 0,25; 1,62) und bei den Patienten in der Altersgruppe von 7 - 12 Jahren eine ABR bezogen auf spontane Blutungen von 1,03 (95 % KI: 0,54; 1,96) (vgl. Tabelle 4-50).

Im aktuellen Datenschnitt der Verlängerungsphase der Studie Paradigm 5 (mittlere Behandlungsdauer von 6,03 Jahren/Patient) ergab sich für Kinder  $\leq 12$  Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Rate behandlungsbedürftiger traumatischer Blutungen von 0,56 traumatischen Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,31 - 1,00. Die Poisson-Schätzung ergab für Patienten in der Altersgruppe von 0 - 6 Jahren eine ABR bezogen auf traumatische Blutungen von 0,52 (95 % KI: 0,27; 0,97) und bei den Patienten in der Altersgruppe von 7 - 12 Jahren eine ABR bezogen auf traumatische Blutungen von 0,60 (95 % KI: 0,23; 1,56) (vgl. Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die ABR - traumatische Blutungen - aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 5 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre	Altersgruppe zu Baseline 7 – 12 Jahre	Gesamt
<b>Ende der Hauptphase (Woche 52)</b>			
Anzahl der Patienten	12	13	25
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	7 (58,3)	5 (38,5)	12 (48)
Anzahl der Blutungen	8	17	25
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0,0; 3,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0

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

Studie: Paradigm 5 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre	Altersgruppe zu Baseline 7 – 12 Jahre	Gesamt
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	1,05	1,27	1,17
Individuelle ABR			
Mittelwert (SD)	0,60 (0,86)	1,07 (1,39)	0,85 (1,17)
Median	0,00	0,68	0,68
Min; Max	0,00; 2,45	0,00; 4,88	0,00; 4,88
Poisson-Schätzung	0,63	1,03	0,86
95 % KI	0,25; 1,62	0,54; 1,96	0,50; 1,47
Negative Binomialschätzung	0,63	1,05	0,86
95 % KI	0,27; 1,49	0,54; 2,05	0,51; 1,47
<b>Datenschnitt 2 (beinhaltet die gesamte Hauptphase und die Verlängerungsphase bis zum Datenschnitt)</b>			
Anzahl der Patienten	12	13	25
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	4 (33,3)	2 (15,4)	6 (24,0)
Anzahl der Blutungen	40	44	84
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 13	0; 15	0; 15
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	6,46	5,65	6,03
Individuelle ABR			
Mittelwert (SD)	0,49 (0,56)	0,83 (1,48)	0,67 (1,13)
Median	0,33	0,50	0,38
Min; Max	0,00; 1,65	0,00; 5,63	0,00; 5,63
Poisson-Schätzung	0,52	0,60	0,56
95 % KI	0,27; 0,97	0,23; 1,56	0,31; 1,00
Negative Binomialschätzung	0,52	0,78	0,65
95 % KI	0,26; 1,06	0,40; 1,53	0,40; 1,07
Quelle: [16, 37] ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>			

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels LOCF-Analyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen für die Auswertungen getrennt nach spontanen, traumatischen, sowie für die übergreifende Auswertung der ABR basierend auf allen Blutungen.

### Paradigm 6

Zum Ende der Hauptphase der Studie Paradigm 6 ergab sich für Kinder < 6 Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungen von 0,78 Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,33 - 1,82 (vgl. Tabelle 4-51).

Zum Studienende (Erhebungszeit kombiniert Hauptphase der Studie und Verlängerungsphase) der Studie Paradigm 6 ergab sich für Kinder < 6 Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Gesamtrate behandlungsbedürftiger Blutungen von 0,71 Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,41 - 1,22 (vgl. Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Annualisierte Blutungsrate (ABR) aus der Studie Paradigm 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 6 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre
<b>Ende der Hauptphase (ED 50)</b>	
Anzahl der Patienten	51
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	37 (72,5)
Anzahl der Blutungen	31
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 10
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	0,78
Individuelle ABR (N)	
Mittelwert (SD)	1,26 (3,51)
Median	0,00
Min; Max	0,00; 17,39
Poisson-Schätzung	0,78
95 % KI	0,33; 1,82
Negative Binomialschätzung	0,99
95 % KI	0,47; 2,08
<b>Studienende (umfasst die gesamte Studie)</b>	
Anzahl der Patienten	51
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	19 (37,3)
Anzahl der Blutungen	137
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 24
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	3,80
Individuelle ABR	
Mittelwert (SD)	1,28 (3,11)
Median	0,33
Min; Max	0,00; 17,39
Poisson-Schätzung	0,71
95 % KI	0,41; 1,22
Negative Binomialschätzung	0,90
95 % KI	0,56; 1,43
Quelle: [17] ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>	

Zum Ende der Hauptphase der Studie Paradigm 6 ergab sich für Kinder < 6 Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Rate behandlungsbedürftiger spontaner Blutungen von 0,20 spontanen Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,06 - 0,72 (vgl. Tabelle 4-52).

Zum Studienende (Erhebungszeit kombiniert Hauptphase der Studie und Verlängerungsphase) der Studie Paradigm 6 ergab sich für Kinder < 6 Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Rate behandlungsbedürftiger spontaner Blutungen von 0,13 spontanen Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,05 - 0,37 (vgl. Tabelle 4-52).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die ABR - spontane Blutungen - aus der Studie Paradigm 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 6 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre
<b>Ende der Hauptphase (ED 50)</b>	
Anzahl der Patienten	51
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	45 (88,2)
Anzahl der Blutungen	8
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 2
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	0,78
Individuelle ABR (N)	
Mittelwert (SD)	0,57 (2,54)
Median	0,00
Min; Max	0,00; 17,39
Poisson-Schätzung	0,20
95 % KI	0,06; 0,72
Negative Binomialschätzung	0,26
95 % KI	0,08; 0,79
<b>Studienende (umfasst die gesamte Studie)</b>	
Anzahl der Patienten	51
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	38 (74,5)
Anzahl der Blutungen	26
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 8
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	3,80
Individuelle ABR	
Mittelwert (SD)	0,56 (2,52)
Median	0,00
Min; Max	0,00; 17,39
Poisson-Schätzung	0,13
95 % KI	0,05; 0,37
Negative Binomialschätzung	0,19
95 % KI	0,08; 0,45
Quelle: [17] ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>	

Zum Ende der Hauptphase der Studie Paradigm 6 ergab sich für Kinder < 6 Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Rate behandlungsbedürftiger traumatischer Blutungen von 0,55 traumatischen Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,20 - 1,49 (vgl. Tabelle 4-53).

Zum Studienende (Erhebungszeit kombiniert Hauptphase der Studie und Verlängerungsphase) der Studie Paradigm 6 ergab sich für Kinder < 6 Jahren eine mittels Poisson-Schätzung näherungsweise bestimmte Rate behandlungsbedürftiger traumatischer Blutungen von 0,56 traumatischen Blutungen/Patient/Jahr mit einem 95 % KI von 0,32 - 0,98 (vgl. Tabelle 4-53).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die ABR - traumatische Blutungen - aus der Studie Paradigm 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 6 Population: FAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre
<b>Ende der Hauptphase (ED 50)</b>	
Anzahl der Patienten	51
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	40 (78,4)
Anzahl der Blutungen	22
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 10
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	0,78
Individuelle ABR (N)	
Mittelwert (SD)	0,64 (2,13)
Median	0,00
Min; Max	0,00; 14,10
Poisson-Schätzung	0,55
95 % KI	0,20; 1,49
Negative Binomialschätzung	0,63
95 % KI	0,29; 1,37
<b>Studienende (umfasst die gesamte Studie)</b>	
Anzahl der Patienten	51
Anzahl der Patienten ohne Blutungen N (%)	24 (47,1)
Anzahl der Blutungen	108
Blutungen pro Patienten (Min; Max)	0; 24
Mittlere Behandlungsdauer (Jahre)	3,80
Individuelle ABR	
Mittelwert (SD)	0,66 (1,35)
Median	0,22
Min; Max	0,00; 7,58
Poisson-Schätzung	0,56
95 % KI	0,32; 0,98
Negative Binomialschätzung	0,63
95 % KI	0,39; 1,02
Quelle: [17] ABR: Annualisierte Blutungsrate, <i>Annualized Bleeding Rate</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>	

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels LOCF-Analyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen für die Auswertungen getrennt nach spontanen, traumatischen, sowie für die übergreifende Auswertung der ABR basierend auf allen Blutungen.

**TAPQoL****Operationalisierung**

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts TAPQoL

Studie	Operationalisierung
Paradigm 5	<p>Für die Erhebung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie Paradigm 5 wurde für die jüngsten Kinder in der Altersgruppe von 0-3 Jahren der validierte <i>Preschool Children Quality of Life Questionnaire</i> (TAPQoL) der niederländischen Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung am Universitätsklinikum Leiden verwendet. Der Fragebogen wird durch die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter der Patienten ausgefüllt. Der Fragebogen wird zum Screening (Visite 1), zum Ende der Hauptphase (Visite 11), zu Visite 17 und zum Ende der Studie erhoben. Zum aktuellen Datenschnitt der Verlängerungsphase liegen die Erhebungen zum Screening (Visite 1), zum Ende der Hauptphase (Visite 11) und zu Visite 17 vor.</p> <p>Der Fragebogen umfasst die folgenden zwölf Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlafverhalten</li> <li>• Appetit</li> <li>• Lungenprobleme</li> <li>• Magenprobleme</li> <li>• Hautprobleme</li> <li>• Motorische Funktionsfähigkeit</li> <li>• Soziale Funktionsfähigkeit</li> <li>• Problemverhalten</li> <li>• Kommunikation</li> <li>• Ängste</li> <li>• Positive Stimmung</li> <li>• Lebendigkeit</li> </ul> <p>Die TAPQoL-Skalenwerte liegen zwischen 0 bis 100, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen.</p> <p>Die Ergebnisse werden als Veränderung gegenüber der Baseline für die einzelnen Dimensionen dargestellt.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS).</p>
Paradigm 6	Der TAPQoL wurde in der Paradigm 6 nicht eingesetzt.
<p>Quellen: [16, 17]</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; TAPQoL: <i>Preschool Children Quality of Life Questionnaire</i> der niederländischen Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung am Universitätsklinikum Leiden</p>	

**Verzerrungspotenzial**

Da es sich bei der Paradigm 5 um eine einarmige Studie handelt, deren Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen ist, ist auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch einzuschätzen. Aus Transparenzgründen wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene dennoch in Anhang 4-F detailliert bewertet.

**Ergebnisse**

Für den Fragebogen TAPQoL wurden post-hoc die Rücklaufquoten berechnet. In die Kalkulation wurden für jeden Erhebungszeitpunkt alle Eltern der Studienteilnehmer eingeschlossen, welche zum Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie waren.

In Tabelle 4-55 ist die Anzahl der zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten des TAPQoL in der Studie befindlichen Patienten aufgeführt. In Tabelle 4-56 sind die Rücklaufquoten des TAPQoL zu jedem Erhebungszeitpunkt bis zum aktuellen Datenschnitt der Verlängerungsphase dargestellt. Die Rücklaufquote lag bis auf die Erhebung zu Visite 11 für die Dimensionen motorische Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und Kommunikation, kontinuierlich bei 75 % und höher.

Tabelle 4-55: Anzahl der jüngsten Kinder in der Altersgruppe von 0-3 zu den Erhebungszeitpunkten in der Studie Paradigm 5

Studie: Paradigm 5 Population: FAS	Anzahl Patienten (N)
Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten	8
Anzahl der Patienten zum Screening (Visite 1)	8
Anzahl der Patienten zum Ende der Hauptphase (Visite 11)	8
Anzahl der Patienten zu Visite 17	6
Quelle: [16, 38] FAS: <i>Full Analysis Set</i>	

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten in der Studie Paradigm 5 für den Fragebogen TAPQoL

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Rücklaufquote für Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 0 – 3 Jahre N (%)
<b>Schlafverhalten</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	6 (100)
<b>Appetit</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	6 (100)
<b>Lungenprobleme</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	6 (100)
<b>Magenprobleme</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	6 (100)

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Rücklaufquote für Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 0 – 3 Jahre N (%)
<b>Hautprobleme</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	6 (100)
<b>Motorische Funktionsfähigkeit</b>	
Screening (Visite 1)	6 (75,0)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	5 (62,5)
Visite 17	5 (83,3)
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	
Screening (Visite 1)	6 (75,0)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	5 (62,5)
Visite 17	5 (83,3)
<b>Problemverhalten</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	6 (100)
<b>Kommunikation</b>	
Screening (Visite 1)	6 (75,0)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	5 (62,5)
Visite 17	5 (83,3)
<b>Ängste</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	5 (83,3)
<b>Positive Stimmung</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	6 (100)
<b>Lebendigkeit</b>	
Screening (Visite 1)	7 (87,5)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	6 (75,0)
Visite 17	6 (100)
Quelle: [16, 38] FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; n.v.: nicht verfügbar N (%): Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die zur Analyse beitragen, im Verhältnis zur Anzahl der noch in der Studie verbleibenden Patienten (zu den jeweiligen Zeitpunkten); In die Analysegruppen für die altersspezifischen Fragebögen gehen alle Patienten ein, welche zum Screening (Visite 1) in der entsprechenden Altersgruppe waren.	

Trotz der hohen Rücklaufquoten ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten limitiert. Vom Screening (Visite 1) bis zur Visite 17 verbesserten sich einige Domänen (Schlafverhalten, Appetit, motorische Funktionsfähigkeit, Problemverhalten, Kommunikation, Ängste und positive Stimmung) leicht, während es bei

anderen Domänen zu leichten Verschlechterungen kam (Lungenprobleme, Magenprobleme, Hautprobleme, soziale Funktionsfähigkeit und Lebendigkeit) (vgl. Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - TAPQoL aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 0 – 3 Jahre
<b>Schlafverhalten</b>	
Screening (Visite 1)	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	80,4 (15,3)
Median	81,0
Min; Max	63,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	76,0 (15,5)
Median	78,0
Min; Max	56,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-1,2 (15,7)
Visite 17	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	89,7 (15,0)
Median	97,0
Min; Max	63,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	6,3 (15,7)
<b>Appetit</b>	
Screening (Visite 1)	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	91,7 (11,8)
Median	100,0
Min; Max	75,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	90,3 (15,2)
Median	100,0
Min; Max	67,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-4,2 (11,4)
Visite 17	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	94,5 (10,1)
Median	100,0
Min; Max	75,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	2,8 (17,3)
<b>Lungenprobleme</b>	
Screening (Visite 1)	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	100,0 (0,0)
Median	100,0

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 0 – 3 Jahre
Min; Max	100,0; 100,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	93,2 (13,2)
Median	100,0
Min; Max	67,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-6,8 (13,2)
<b>Visite 17</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	97,2 (6,9)
Median	100,0
Min; Max	83,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-2,8 (6,9)
<b>Magenprobleme</b>	
<b>Screening (Visite 1)</b>	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	93,0 (12,1)
Median	100,0
Min; Max	67,0; 100,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	90,3 (15,2)
Median	100,0
Min; Max	67,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-1,5 (19,9)
<b>Visite 17</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	83,2 (10,4)
Median	83,0
Min; Max	67,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-8,7 (10,6)
<b>Hautprobleme</b>	
<b>Screening (Visite 1)</b>	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	88,1 (17,9)
Median	92,0
Min; Max	50,0; 100,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	90,3 (16,3)
Median	96,0
Min; Max	58,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-4,2 (15,1)
<b>Visite 17</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	84,7 (20,0)
Median	91,5
Min; Max	50,0; 100,0

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 0 – 3 Jahre
Individuelle Veränderung (SD)	-1,5 (26,1)
<b>Motorische Funktionsfähigkeit</b>	
Screening (Visite 1)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	98,0 (4,9)
Median	100,0
Min; Max	88,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	98,0 (4,9)
Median	100,0
Min; Max	88,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (0,0)
Visite 17	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	99,0 (2,4)
Median	100,0
Min; Max	94,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	2,4 (5,4)
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	
Screening (Visite 1)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	97,2 (6,9)
Median	100,0
Min; Max	83,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	97,2 (6,9)
Median	100,0
Min; Max	83,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (0,0)
Visite 17	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	86,2 (22,1)
Median	100,0
Min; Max	50,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-6,6 (25,4)
<b>Problemverhalten</b>	
Screening (Visite 1)	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	58,1 (40,8)
Median	71,0
Min; Max	0,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	53,7 (29,6)
Median	53,5
Min; Max	14,0; 93,0

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 0 – 3 Jahre
Individuelle Veränderung (SD)	2,5 (32,7)
<b>Visite 17</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	58,3 (19,3)
Median	57,0
Min; Max	29,0; 86,0
Individuelle Veränderung (SD)	2,3 (43,7)
<b>Kommunikation</b>	
<b>Screening (Visite 1)</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	92,8 (14,8)
Median	100,0
Min; Max	63,0; 100,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	87,5 (14,2)
Median	90,5
Min; Max	69,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-1,4 (7,0)
<b>Visite 17</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	95,8 (10,2)
Median	100,0
Min; Max	75,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	8,6 (16,1)
<b>Ängste</b>	
<b>Screening (Visite 1)</b>	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	76,1 (16,1)
Median	83,0
Min; Max	50,0; 100,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	75,0 (22,9)
Median	75,0
Min; Max	50,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (14,8)
<b>Visite 17</b>	
Anzahl der Patienten	5
Mittelwert (SD)	80,2 (18,1)
Median	67,0
Min; Max	67,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	6,8 (25,1)
<b>Positive Stimmung</b>	
<b>Screening (Visite 1)</b>	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	92,9 (18,9)
Median	100,0

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 0 – 3 Jahre
Min; Max	50,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	100,0 (0,0)
Median	100,0
Min; Max	100,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	8,3 (20,4)
Visite 17	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	100,0 (0,0)
Median	100,0
Min; Max	100,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	8,3 (20,4)
<b>Lebendigkeit</b>	
Screening (Visite 1)	
Anzahl der Patienten	7
Mittelwert (SD)	97,6 (6,4)
Median	100,0
Min; Max	83,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	100,0 (0,0)
Median	100,0
Min; Max	100,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (0,0)
Visite 17	
Anzahl der Patienten	6
Mittelwert (SD)	94,3 (8,8)
Median	100,0
Min; Max	83,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	-2,8 (6,9)
Quelle: [16] FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>	

**HAEMO-QoL****Operationalisierung**

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts HAEMO-QoL

Studie	Operationalisierung
Paradigm 5	<p>Der HAEMO-QoL ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie. Er wurde in der Studie sowohl in der Patienten- als auch in der Elternversion angewandt.</p> <p>Für die Patienten in der Baseline Altersgruppe 4-7 Jahren wurde die HAEMO-QoL Version für jüngere Kinder benutzt, und für die Patienten in der Baseline Altersgruppe 8-12 Jahre die Version für ältere Kinder. Die beiden Versionen unterscheiden sich dadurch, dass die Dimensionen Unterstützung und Bewältigung ausschließlich in der Version für ältere Kinder in der Altersgruppe von 8-12 Jahren erhoben werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde zum Screening (Visite 1), zum Ende der Hauptphase (Visite 11) und zu Visite 17 erhoben.</p> <p>Bei Visite 17 wurde zusätzlich die Erhebung mit altersgemäßem Fragebogen (HAEMO-QoL für ältere Kinder in der Altersgruppe 8-12 Jahre) eingeführt und zusätzlich für die Visiten 24, 25, 26 und das Ende der Studie erhoben.</p> <p>Der Fragebogen umfasst die folgenden zwölf Dimensionen, sowie einen Gesamtscore:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Körperliche Gesundheit</li> <li>- Gefühle</li> <li>- Selbsteinschätzung</li> <li>- Familie</li> <li>- Freunde</li> <li>- Unterstützung (nur für ältere Kinder in der Altersgruppe 8-12 Jahre)</li> <li>- Andere Menschen</li> <li>- Sport</li> <li>- Behandlung</li> <li>- Bewältigung (nur für ältere Kinder in der Altersgruppe 8-12 Jahre)</li> </ul> <p>Die Skalenwerte für HAEMO-QoL reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine geringere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>Die Ergebnisse werden als Veränderung gegenüber der Baseline für die einzelnen Dimensionen und als Gesamtscore dargestellt.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS).</p>
Paradigm 6	Der HAEMO-QoL wurde in der Paradigm 6 nicht eingesetzt.
<p>Quellen: [16, 17]</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; Haemo-QoL: <i>Quality of Life assessment instrument for children and adolescents with Haemophilia</i>; n.v.: nicht verfügbar; TAPQoL: <i>Preschool Children Quality of Life Questionnaire</i> der niederländischen Organisation für angewandte naturwissenschaftliche Forschung am Universitätsklinikum Leiden</p>	

### ***Verzerrungspotenzial***

Da es sich bei der Paradigm 5 um eine einarmige Studie handelt, deren Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen ist, ist auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch einzuschätzen. Aus Transparenzgründen wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene dennoch in Anhang 4-F detailliert bewertet.

### ***Ergebnisse***

Für den krankheitsspezifischen Fragebogen HAEMO-QoL wurden post-hoc die Rücklaufquoten berechnet. In die Kalkulation wurden alle Studienteilnehmer, bzw. alle Eltern der Studienteilnehmer eingeschlossen, welche für den jeweils altersspezifischen Fragebogen in Frage kommen und zum Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie waren.

In Tabelle 4-59 ist die Anzahl der zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten des HAEMO-QoL in der Studie befindlichen Patienten aufgeführt. In Tabelle 4-60 sind die Rücklaufquoten des HAEMO-QoL zu jedem Erhebungszeitpunkt bis zum aktuellen Datenschnitt der Verlängerungsphase dargestellt. Die Rücklaufquote lag bis auf die Erhebung zu Visite 17 für Patienten in der Altersgruppe 4 - 7 Jahre kontinuierlich bei 80 % und höher.

Tabelle 4-59: Anzahl der Kinder in den Altersgruppen von 4 - 7 sowie 8 - 12 Jahren zu den Erhebungszeitpunkten in der Studie Paradigm 5

Studie: Paradigm 5 Population: FAS	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre N	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre N
Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten	5	12
Anzahl der Patienten zum Screening (Visite 1)	5	12
Anzahl der Patienten zum Ende der Hauptphase (Visite 11)	5	12
Anzahl der Patienten zu Visite 17	5	9
Quelle: [16, 38] FAS: <i>Full Analysis Set</i>		

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten in der Studie Paradigm 5 für den Fragebogen HAEMO-QoL

	Rücklaufquote für Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre N (%)	Rücklaufquote für Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre N (%)	Rücklaufquote für Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre N (%)	Rücklaufquote für Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre N (%)
<b>Körperliche Gesundheit</b>				
Screening (Visite 1)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	9 (100)	8 (88,9)
<b>Gefühle</b>				
Screening (Visite 1)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	9 (100)	8 (88,9)
<b>Selbsteinschätzung</b>				
Screening (Visite 1)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	9 (100)	8 (88,9)
<b>Familie</b>				
Screening (Visite 1)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	11 (91,7)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	9 (100)	8 (88,9)
<b>Freunde</b>				
Screening (Visite 1)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	4 (80,0)	5 (100)	11 (91,7)	11 (91,7)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	9 (100)	8 (88,9)
<b>Unterstützung</b>				
Screening (Visite 1)	n.v.	n.v.	12 (100)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	n.v.	n.v.	12 (100)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	3 (60,0)	9 (100)	8 (88,9)
<b>Andere Menschen</b>				
Screening (Visite 1)	4 (80,0)	5 (100)	12 (100)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	4 (80,0)	5 (100)	11 (91,7)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	9 (100)	8 (88,9)
<b>Sport</b>				
Screening (Visite 1)	4 (80,0)	4 (80,0)	12 (100)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	4 (80,0)	4 (80,0)	12 (100)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	9 (100)	8 (88,9)
<b>Behandlung</b>				
Screening (Visite 1)	3 (60,0)	5 (100)	11 (91,7)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	3 (60,0)	5 (100)	11 (91,7)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	8 (88,9)	8 (88,9)

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

	Rücklaufquote für Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre N (%)	Rücklaufquote für Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre N (%)	Rücklaufquote für Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre N (%)	Rücklaufquote für Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre N (%)
<b>Bewältigung</b>				
Screening (Visite 1)	n.v.	n.v.	11 (91,7)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	n.v.	n.v.	11 (91,7)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	3 (60,0)	8 (88,9)	8 (88,9)
<b>Gesamtscore (Total)</b>				
Screening (Visite 1)	4 (80,0)	5 (100)	11 (91,7)	12 (100)
Ende der Hauptphase (Visite 11)	4 (80,0)	5 (100)	11 (91,7)	12 (100)
Visite 17	3 (60,0)	4 (80,0)	8 (88,9)	8 (88,9)
Quelle: [16, 38] FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; n.v.: nicht verfügbar N (%): Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die zur Analyse beitragen, im Verhältnis zur Anzahl der noch in der Studie verbleibenden Patienten (zu den jeweiligen Zeitpunkten); Es werden nur Patienten mit einer Baseline-Bewertung (Visite 1) eingeschlossen.				

Trotz der hohen Rücklaufquoten ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten limitiert. Für den Gesamtscore lag die mittlere Veränderung von der Baseline bis Visite 17 für Patienten in der Altersgruppe 4 - 7 bei 2,0 (SD 6,1) für die direkte Erhebung bei den Kindern und bei 4,3 (SD 10,1) für die indirekte Erhebung durch die Eltern. Für die Patienten in der Altersgruppe 8 - 12 Jahre verbesserte sich der Gesamtscore von der Baseline bis Visite 17 um -11,4 (SD 12,1) für die direkte Erhebung bei den Kindern und um -9,5 (SD 8,2) für die indirekte Erhebung durch die Eltern (vgl. Tabelle 4-61).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - HAEMO-QoL aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre
<b>Körperliche Gesundheit</b>				
Screening (Visite 1)				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	3,3 (6,5)	5,2 (7,1)	19,8 (19,1)	19,3 (16,9)
Median	0,0	0,0	14,5	19,5
Min; Max	0,0; 13,0	0,0; 13,0	0,0; 75,0	0,0; 46,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	4,5 (3,0)	6,2 (4,6)	18,2 (17,0)	14,0 (12,6)

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre
Median	6,0	6,0	11,0	12,5
Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 13,0	0,0; 57,0	0,0; 39,0
Individuelle Veränderung (SD)	1,3 (6,2)	1,0 (8,2)	-1,6 (13,0)	-5,3 (19,7)
<b>Visite 17</b>				
Anzahl der Patienten	3	4	9	8
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	14,0 (16,4)	7,6 (13,7)	5,5 (6,7)
Median	0,0	12,5	0,0	3,5
Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 31,0	0,0; 42,0	0,0; 18,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (0,0)	10,8 (20,8)	-12,8 (25,3)	-15,0 (14,3)
<b>Gefühle</b>				
<b>Screening (Visite 1)</b>				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	6,3 (12,5)	25,0 (18,6)	15,5 (19,3)	20,8 (14,5)
Median	0,0	25,0	11,0	19,5
Min; Max	0,0; 25,0	0,0; 50,0	0,0; 61,0	0,0; 39,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	10,5 (12,6)	23,4 (18,0)	12,8 (22,9)	16,9 (11,5)
Median	8,5	25,0	2,0	19,5
Min; Max	0,0; 25,0	0,0; 50,0	0,0; 75,0	0,0; 39,0
Individuelle Veränderung (SD)	4,3 (8,5)	-1,6 (6,7)	-2,7 (12,6)	-3,9 (18,5)
<b>Visite 17</b>				
Anzahl der Patienten	3	4	9	8
Mittelwert (SD)	5,7 (9,8)	18,8 (23,9)	8,3 (16,3)	11,1 (10,8)
Median	0,0	12,5	0,0	10,5
Min; Max	0,0; 17,0	0,0; 50,0	0,0; 46,0	0,0; 32,0
Individuelle Veränderung (SD)	5,7 (9,8)	-4,3 (34,2)	-12,3 (27,7)	-14,8 (14,3)
<b>Zukunft</b>				
<b>Screening (Visite 1)</b>				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	3,3 (6,5)	7,6 (11,2)	25,8 (18,6)	26,8 (14,9)
Median	0,0	0,0	26,5	26,5
Min; Max	0,0; 13,0	0,0; 25,0	3,0; 64,0	11,0; 58,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	3,3 (6,5)	15,2 (10,4)	20,1 (22,5)	20,3 (15,8)
Median	0,0	13,0	11,0	18,0
Min; Max	0,0; 13,0	0,0; 25,0	0,0; 69,0	0,0; 42,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (10,6)	7,6 (20,9)	-5,7 (17,8)	-6,4 (21,1)
<b>Visite 17</b>				
Anzahl der Patienten	3	4	9	8
Mittelwert (SD)	4,3 (7,5)	12,5 (14,4)	17,2 (16,4)	18,0 (10,2)
Median	0,0	12,5	14,0	18,0
Min; Max	0,0; 13,0	0,0; 25,0	0,0; 42,0	0,0; 36,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (13,0)	3,0 (6,0)	-10,0 (25,5)	-11,8 (12,9)

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre
<b>Familie</b>				
Screening (Visite 1)				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	6,3 (5,3)	12,6 (13,2)	25,0 (16,5)	33,2 (22,6)
Median	6,0	13,0	22,5	25,0
Min; Max	0,0; 13,0	0,0; 31,0	0,0; 55,0	5,0; 80,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)				
Anzahl der Patienten	4	5	12	11
Mittelwert (SD)	6,3 (9,0)	16,4 (10,4)	16,3 (20,4)	32,3 (18,8)
Median	3,0	19,0	5,0	25,0
Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 25,0	0,0; 55,0	10,0; 65,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (9,2)	3,8 (8,3)	-8,8 (13,3)	-3,5 (17,6)
Visite 17				
Anzahl der Patienten	3	4	9	8
Mittelwert (SD)	4,3 (7,5)	15,5 (14,8)	15,0 (21,2)	18,8 (18,9)
Median	0,0	15,5	0,0	12,5
Min; Max	0,0; 13,0	0,0; 31,0	0,0; 55,0	0,0; 60,0
Individuelle Veränderung (SD)	-2,0 (10,1)	-0,3 (8,7)	-11,7 (19,4)	-11,0 (26,0)
<b>Freunde</b>				
Screening (Visite 1)				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	54,3 (23,0)	57,8 (28,3)
Median	0,0	0,0	59,5	56,5
Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	19,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)				
Anzahl der Patienten	4	5	11	11
Mittelwert (SD)	6,3 (12,5)	0,0 (0,0)	49,0 (22,3)	47,8 (32,5)
Median	0,0	0,0	50,0	44,0
Min; Max	0,0; 25,0	0,0; 0,0	6,0; 75,0	6,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	6,3 (12,5)	0,0 (0,0)	-6,3 (19,3)	-9,5 (26,1)
Visite 17				
Anzahl der Patienten	3	4	9	8
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	12,5 (25,0)	48,8 (38,3)	47,8 (24,9)
Median	0,0	0,0	25,0	50,0
Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 50,0	0,0; 100,0	0,0; 81,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (0,0)	12,5 (25,0)	-2,1 (38,5)	-11,6 (15,9)
<b>Unterstützung</b>				
Screening (Visite 1)				
Anzahl der Patienten	n.v.	n.v.	12	12
Mittelwert (SD)	n.v.	n.v.	72,5 (26,1)	54,3 (20,4)
Median	n.v.	n.v.	69,0	50,0
Min; Max	n.v.	n.v.	38,0; 100,0	25,0; 100,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)				
Anzahl der Patienten	n.v.	n.v.	12	12
Mittelwert (SD)	n.v.	n.v.	71,5 (32,0)	53,2 (22,1)

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre
Median	n.v.	n.v.	85,5	50,0
Min; Max	n.v.	n.v.	6,0; 100,0	31,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	n.v.	n.v.	-1,0 (21,0)	-1,1 (16,8)
<b>Visite 17</b>				
Anzahl der Patienten	n.v.	n.v.	9	8
Mittelwert (SD)	n.v.	n.v.	51,4 (36,0)	68,9 (23,3)
Median	n.v.	n.v.	44,0	69,0
Min; Max	n.v.	n.v.	6,0; 100,0	38,0; 100,0
Individuelle Veränderung (SD)	n.v.	n.v.	-16,0 (25,7)	12,5 (28,0)
<b>Andere Menschen</b>				
<b>Screening (Visite 1)</b>				
Anzahl der Patienten	4	5	12	12
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	5,0 (11,2)	14,3 (12,5)	18,9 (16,3)
Median	0,0	0,0	12,5	19,0
Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 25,0	0,0; 38,0	0,0; 63,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>				
Anzahl der Patienten	4	5	11	12
Mittelwert (SD)	16,0 (6,0)	12,6 (12,5)	14,5 (17,3)	20,8 (18,3)
Median	13,0	13,0	13,0	23,0
Min; Max	13,0; 25,0	0,0; 25,0	0,0; 54,0	0,0; 58,0
Individuelle Veränderung (SD)	16,0 (6,0)	7,6 (11,2)	-0,7 (9,6)	1,8 (15,9)
<b>Visite 17</b>				
Anzahl der Patienten	3	4	9	8
Mittelwert (SD)	4,3 (7,5)	9,5 (12,0)	5,7 (7,1)	17,9 (13,7)
Median	0,0	6,5	0,0	17,0
Min; Max	0,0; 13,0	0,0; 25,0	0,0; 17,0	0,0; 38,0
Individuelle Veränderung (SD)	4,3 (7,5)	3,3 (15,6)	-10,1 (14,3)	-3,1 (14,7)
<b>Sport</b>				
<b>Screening (Visite 1)</b>				
Anzahl der Patienten	4	4	12	12
Mittelwert (SD)	4,3 (8,5)	8,3 (11,8)	20,8 (19,4)	32,8 (19,4)
Median	0,0	4,0	20,0	39,5
Min; Max	0,0; 17,0	0,0; 25,0	0,0; 75,0	0,0; 63,0
<b>Ende der Hauptphase (Visite 11)</b>				
Anzahl der Patienten	4	4	12	12
Mittelwert (SD)	2,0 (4,0)	6,3 (8,1)	22,8 (18,7)	23,7 (18,6)
Median	0,0	4,0	16,5	23,5
Min; Max	0,0; 8,0	0,0; 17,0	0,0; 50,0	0,0; 53,0
Individuelle Veränderung (SD)	-2,3 (10,5)	-2,0 (4,0)	2,0 (19,7)	-9,1 (19,5)
<b>Visite 17</b>				
Anzahl der Patienten	3	3	9	8
Mittelwert (SD)	16,7 (16,5)	41,7 (36,4)	17,8 (16,4)	16,6 (12,9)
Median	17,0	58,0	13,0	16,0
Min; Max	0,0; 33,0	0,0; 67,0	0,0; 50,0	0,0; 38,0
Individuelle Veränderung (SD)	11,0 (25,5)	30,7 (26,9)	-3,8 (15,6)	-14,0 (23,1)

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

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre
<b>Behandlung</b>				
Screening (Visite 1)				
Anzahl der Patienten	3	5	11	12
Mittelwert (SD)	16,7 (14,4)	25,2 (29,2)	34,7 (16,7)	26,7 (15,0)
Median	25,0	13,0	39,0	23,0
Min; Max	0,0; 25,0	0,0; 75,0	11,0; 54,0	7,0; 57,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)				
Anzahl der Patienten	3	5	11	12
Mittelwert (SD)	16,7 (14,4)	40,2 (20,5)	25,1 (19,8)	19,8 (15,8)
Median	25,0	50,0	18,0	27,0
Min; Max	0,0; 25,0	13,0; 63,0	4,0; 68,0	0,0; 43,0
Individuelle Veränderung (SD)	0,0 (0,0)	15,0 (29,7)	-9,6 (16,1)	-6,8 (8,3)
Visite 17				
Anzahl der Patienten	2	4	8	8
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	22,0 (15,9)	12,6 (18,1)	23,4 (12,5)
Median	0,0	25,0	7,5	27,0
Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 38,0	0,0; 54,0	0,0; 36,0
Individuelle Veränderung (SD)	-12,5 (17,7)	-6,3 (21,3)	-17,3 (19,6)	-2,9 (15,9)
<b>Bewältigung</b>				
Screening (Visite 1)				
Anzahl der Patienten	n.v.	n.v.	11	12
Mittelwert (SD)	n.v.	n.v.	56,5 (27,4)	33,1 (17,8)
Median	n.v.	n.v.	64,0	32,5
Min; Max	n.v.	n.v.	14,0; 96,0	0,0; 71,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)				
Anzahl der Patienten	n.v.	n.v.	11	12
Mittelwert (SD)	n.v.	n.v.	49,6 (22,0)	24,7 (13,7)
Median	n.v.	n.v.	50,0	23,0
Min; Max	n.v.	n.v.	14,0; 93,0	4,0; 50,0
Individuelle Veränderung (SD)	n.v.	n.v.	-6,8 (21,8)	-8,4 (18,8)
Visite 17				
Anzahl der Patienten	n.v.	n.v.	8	8
Mittelwert (SD)	n.v.	n.v.	34,0 (24,8)	26,8 (20,3)
Median	n.v.	n.v.	32,5	25,0
Min; Max	n.v.	n.v.	0,0; 71,0	4,0; 64,0
Individuelle Veränderung (SD)	n.v.	n.v.	-17,4 (17,8)	-12,6 (16,8)
<b>Gesamtscore (Total)</b>				
Screening (Visite 1)				
Anzahl der Patienten	4	5	11	12
Mittelwert (SD)	4,8 (4,1)	12,2 (7,2)	31,7 (10,1)	30,3 (9,7)
Median	4,0	15,0	31,0	30,0
Min; Max	1,0; 10,0	2,0; 20,0	17,0; 48,0	17,0; 55,0
Ende der Hauptphase (Visite 11)				
Anzahl der Patienten	4	5	11	12
Mittelwert (SD)	7,8 (5,6)	14,8 (6,6)	28,0 (12,5)	24,7 (10,2)

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: FAS	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 4 – 7 Jahre	Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre	Eltern der Patienten in der Altersgruppe zu Baseline 8 – 12 Jahre
Median	8,0	15,0	23,0	22,0
Min; Max	1,0; 14,0	6,0; 24,0	11,0; 52,0	11,0; 43,0
Individuelle Veränderung (SD)	3,0 (4,5)	2,6 (3,8)	-3,7 (6,2)	-5,7 (9,9)
Visite 17				
Anzahl der Patienten	3	4	8	8
Mittelwert (SD)	5,0 (5,0)	17,5 (13,6)	20,3 (13,8)	22,5 (7,6)
Median	5,0	19,5	20,5	22,5
Min; Max	0,0; 10,0	0,0; 31,0	4,0; 39,0	11,0; 30,0
Individuelle Veränderung (SD)	2,0 (6,1)	4,3 (10,1)	-11,4 (12,1)	-9,5 (8,2)
Quelle: [16] FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; n.v.: nicht verfügbar; SD: Standardabweichung, <i>Standard Deviation</i>				

Bei Visite 17 wurde zusätzlich die Erhebung mit altersgemäßem Fragebogen (HAEMO-QoL für ältere Kinder in der Altersgruppe 8 - 12 Jahre) eingeführt und zusätzlich für die Visiten 24, 25, 26 und das Ende der Studie erhoben. Für diesen zusätzlichen Fragebogen lagen die Rücklaufquoten jedoch bei 40 % und niedriger [38]. Nur wenige Patienten beantworteten die Fragebögen bei Visite 17 (9 Patienten), Visite 24 (1 Patienten), Visite 25 (1 - 2 Patienten), Visite 26 (2 Patienten) und am Ende der Studie (2 Patienten), weshalb die Ergebnisse nicht dargestellt werden.

**Unerwünschte Ereignisse (UE)****Operationalisierung**

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE)

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Paradigm 5 & Paradigm 6	<p>Unter dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden folgende Kategorien zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche UE</li> <li>- Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>- UE nach Schweregrad</li> <li>- Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>- Tod aufgrund von UE</li> <li>- UE von speziellem Interesse (MESI)</li> </ul>
	<p><b>Jegliche UE:</b></p> <p>Ein UE war definiert als jegliches nachteilige Vorkommnis, das einer in die Studie eingeschlossenen Person widerfährt, welcher ein Medikament verabreicht wurde, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang des Vorkommnisses mit der Behandlung.</p> <p>Ein UE kann daher jegliches ungünstige oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschl. eines abnormalen Laborwertes), Symptom oder Erkrankung sein, das vorübergehend mit der Anwendung eines Medikaments in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob es als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht.</p> <p>Dies umfasst Ereignisse ab der ersten Studienaktivität bis zur Nachbeobachtungszeit nach der Behandlung.</p> <p>Ein UE kann auch eine klinische Laboranomalie sein, die als klinisch bedeutsam angesehen wird, d. h. eine Anomalie, die auf eine Krankheit und/oder Organtoxizität hindeutet und einen Schweregrad aufweist, der ein aktives Management erfordert (d. h. Änderung der Dosis, Absetzen der Studienmedikation, häufigere Nachuntersuchungen oder diagnostische Untersuchungen).</p> <p>Eine Verschlimmerung einer Begleiterkrankung muss als UE erfasst werden. Eine Verschlimmerung eines bereits bestehenden UE sollte auf einem neuen UE-Formular gemeldet werden, indem eine neue Bewertung der Schwere und/oder des Schweregrads vorgenommen wird.</p> <p>Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE erfasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Voraus geplante Verfahren, es sei denn, der Zustand, für den das Verfahren geplant war, hat sich seit der ersten Studienaktivität verschlechtert.</li> <li>- Vorbestehende Erkrankungen, die als Ergebnis von Screening-Verfahren festgestellt wurden. Diese sollten als Anamnese/Begleiterkrankungen dokumentiert werden.</li> </ul> <p>Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während des gesamten Studienzeitraums (<i>in trial observation period</i>) erhoben.</p> <p>Die folgenden Begriffe werden bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen einem UE und der Studienmedikation verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wahrscheinlich - Es gibt gute Gründe und ausreichende Belege für die Annahme eines Kausalzusammenhangs.</li> <li>- Möglich - Ein kausaler Zusammenhang ist denkbar und nicht von der Hand zu weisen.</li> <li>- Unwahrscheinlich - Das Ereignis ist höchstwahrscheinlich auf eine andere Ätiologie als die Studienmedikation zurückzuführen.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="368 277 683 306"><b>Schwerwiegende UE (SUE)</b></p> <p data-bbox="368 309 1374 338">Ein SUE ist ein Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis zu einem der folgenden Punkte führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="416 347 507 376">- Tod</li> <li data-bbox="416 385 810 414">- Ein lebensbedrohliches Ereignis</li> <li data-bbox="416 423 1249 483">- Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts</li> <li data-bbox="416 492 1075 521">- Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung/Invalidität</li> <li data-bbox="416 530 954 560">- Eine kongenitale Anomalie/ein Geburtsfehler</li> <li data-bbox="416 568 1394 723">- Wichtige medizinische Ereignisse, die weder zum Tod führen noch lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als SUE angesehen werden, wenn sie nach angemessener ärztlicher Beurteilung den Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in dieser Definition aufgeführten Folgen zu verhindern.</li> <li data-bbox="416 732 1394 853">- Der Begriff "lebensbedrohlich" in der Definition von SUE bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses vom Tod bedroht war. Er bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerwiegender gewesen wäre.</li> <li data-bbox="416 862 1406 1016">- Der Begriff "Krankenhausaufenthalt" wird verwendet, wenn ein Patient in ein Krankenhaus eingewiesen/stationär aufgenommen wird (unabhängig von der Dauer des physischen Aufenthalts) oder nicht in ein Krankenhaus eingewiesen/nicht stationär, sondern zur Behandlung oder Beobachtung für mehr als 24 Stunden im Krankenhaus bleibt.</li> <li data-bbox="416 1025 1406 1207">- Der Krankenhausaufenthalt ist immer nach medizinischem Ermessen zu beurteilen und sollte im Zweifelsfall als Krankenhausaufenthalt betrachtet werden. Krankenhausaufenthalte zu administrativen, studienbezogenen und sozialen Zwecken stellen keine SUE dar und sollten daher auch nicht als SUE gemeldet werden. Ebenso gelten Krankenseinweisungen für chirurgische Eingriffe, die vor der Aufnahme in die Studie geplant wurden, nicht als SUE.</li> <li data-bbox="416 1216 1362 1337">- Der Begriff "Behinderung/Invalidität" bedeutet, dass der Patient nach dem Ereignis eine erhebliche, anhaltende oder dauerhafte Veränderung, Beeinträchtigung, Schädigung oder Störung seiner Körperfunktion oder -struktur, seiner körperlichen Aktivität und/oder seiner Lebensqualität aufweist.</li> <li data-bbox="416 1346 1406 1559">- Der Begriff "wichtige medizinische Ereignisse" bezeichnet Ereignisse, die den Patienten gefährden können oder ein Eingreifen erfordern, um ein Schwerekriterium zu vermeiden. Dabei kann es sich um Ereignisse handeln, die auf eine erhebliche Gefahr hindeuten oder den Patienten gefährden, wie z. B. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, Gegenanzeigen oder Vorsichtsmaßnahmen, das Auftreten von bösartigen Erkrankungen oder die Entwicklung einer Arzneimittelabhängigkeit oder eines Arzneimittelmissbrauchs.</li> </ul> <p data-bbox="368 1576 1385 1637">Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während des gesamten Studienzeitraums (<i>in trial observation period</i>) erhoben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>UE nach Schweregrad</b></p> <p>Durch den Prüfarzt erfolgte eine Einteilung der UE nach Schweregraden gemäß folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mild: Kein oder vorübergehendes Symptom; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten</li> <li>- Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten</li> <li>- Schwer: Beträchtliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; inakzeptabel</li> </ul> <p>Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem milden, moderaten bzw. schweren UE während des gesamten Studienzeitraums (<i>in trial observation period</i>) erhoben.</p> <p><b>Therapieabbruch aufgrund von UE</b></p> <p>Falls notwendig, durfte die Studienmedikation aus Sicherheitsgründen, die im Zusammenhang mit dem Prüfarzneimittel standen, nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt werden. In diesen Fällen sollte die Therapie mit dem Prüfarzneimittel nicht wieder begonnen werden.</p> <p>Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE während des gesamten Studienzeitraums (<i>in trial observation period</i>) vorzeitig abgebrochen haben, erhoben.</p> <p><b>Tod aufgrund von UE</b></p> <p>Todesfälle aufgrund von UE wurden umfassend dokumentiert.</p> <p>Es wurden Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines UE während des gesamten Studienzeitraums (<i>in trial observation period</i>) verstarben, erhoben.</p> <p><b>UE von speziellem Interesse (MESI)</b></p> <p>Für die MESI wurde sowohl die Gesamtrate als auch die einzelnen SOC berichtet. Als MESI waren folgende UE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikationsfehler bei dem Prüfpräparat</li> <li>- Bildung von Inhibitoren gegen FIX</li> <li>- Thromboembolische Ereignisse</li> <li>- Anaphylaktische Reaktion gemäß der Definition von Sampson et al. 2006</li> <li>- Allergische Reaktion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, jede akute, durch IgE vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion, die nicht der Definition der Anaphylaxie nach Sampson et al. 2006 entspricht</li> <li>- ZNS-bedingte UE, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lern- und Verhaltensdefizite. Beispiele hierfür sind unter anderem Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Sehstörungen, akute Veränderungen des mentalen Status, sowie entwicklungsbedingte, kognitive oder verhaltensbedingte Probleme</li> <li>- Renale UE, einschließlich des Neuauftretens einer Nierenerkrankung oder Nierenfunktionsstörung oder akutes, sowie chronisches Nierenversagen</li> </ul> <p><b>Analyse</b></p> <p>UE wurden auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (2x2-Kontingenztafeln) des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ja oder nein) ausgewertet. Außerdem wurden die Ereignisraten pro PYE berechnet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der SAS-Population und dem <i>In-Trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
Quellen: [16, 17]	<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; MESI: Medizinisches Ereignis von besonderem Interesse, <i>Medical Event of Special Interest</i>; PYE: <i>Patient-Years of Exposure</i></p>

### ***Verzerrungspotenzial***

Da es sich bei der Paradigm 5 und der Paradigm 6 um einarmige Studien handelt, deren Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen ist, ist auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch einzuschätzen. Aus Transparenzgründen wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene dennoch in Anhang 4-F detailliert bewertet.

### ***Ergebnisse***

#### ***Paradigm 5***

Alle Bewertungen der Sicherheit basieren auf dem SAS, welches alle 25 dosierten Patienten einschloss und somit gleich dem FAS ist.

Insgesamt wurden 621 UE bei den 25 PTPs gemeldet. Bei 7.924 Expositionstagen und einer Gesamtzeit in der Studie von 150,87 Jahren entspricht dies 4,12 UE pro Patientenjahre mit Nonacog beta pegol-Exposition (*Patient-Years of Exposure*, PYE). Die Häufigkeit von UE war bei älteren Kindern im Alter von 7-12 Jahren mit 3,77 UE pro PYE geringer als bei jüngeren Kindern im Alter von 0-6 Jahren mit 4,44 UE pro PYE. Die Mehrzahl der UE war nicht schwerwiegend, hatte einen geringen Schweregrad und wurde als unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (vgl. Tabelle 4-63).

Es wurden insgesamt sechs SUE bei fünf Patienten gemeldet. Alle SUE wurden als unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Im Rahmen der Studie wurden keine Todesfälle gemeldet und kein Patient brach die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab (vgl. Tabelle 4-63).

Insgesamt wurden in der Studie Paradigm 5 bei den PTPs acht MESI bei fünf Patienten (20 %) gemeldet. Sieben Ereignisse waren nicht schwerwiegend, von mildem oder moderatem Schweregrad und die Patienten erholten sich von dem Ereignis. Ein Patient mit entsprechender familiärer Vorgeschichte entwickelte ein Tourette Syndrom, welches als unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde. Es traten keine Medikationsfehler, FIX-Inhibitoren, thromboembolische Ereignisse und anaphylaktische Reaktionen auf. (vgl. Tabelle 4-63).

8 UE wurden als wahrscheinlich oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Folgende SOC wurden hierzu dokumentiert:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: n = 3
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: n = 2
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: n = 1
- Erkrankungen des Nervensystems: n = 1
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: n = 1

Im Allgemeinen wurde Nonacog beta pegol gut vertragen, und es wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus der Studie Paradigm 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: SAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre  N (%); E [R]	Altersgruppe zu Baseline 7 – 12 Jahre  N (%); E [R]	Gesamt N (%); E [R]
Anzahl der Patienten	12	13	25
Gesamtzeit der Studie (Jahre)	77,47	73,40	150,87
Gesamtzahl der Expositionstage	4.070	3.854	7.924
Jegliche UE	12 (100); 344 [4,44]	12 (92,3); 277 [3,77]	24 (96,0); 621 [4,12]
Schwerwiegende UE	4 (33,3); 5 [0,06]	2 (15,4); 2 [0,03]	6 (24,0); 7 [0,05]
Therapieabbruch aufgrund von UE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
UE nach Schweregrad			
Milde UE	12 (100); 300 [3,87]	12 (92,3); 258 [3,51]	24 (96,0); 558 [3,7]
Moderate UE	7 (58,3); 42 [0,54]	8 (61,5); 18 [0,25]	15 (60,0); 60 [0,40]
Schwere UE	1 (8,3); 2 [0,03]	1 (7,7); 1 [0,01]	2 (8,0); 3 [0,02]
UE nach Zusammenhang mit der Studienmedikation			
Wahrscheinlich oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (8,3); 2 [0,03]	3 (23,1); 6 [0,08]	4 (16,0); 8 [0,05]
Unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation	12 (100); 342 [4,41]	12 (92,3); 271 [3,69]	24 (96,0); 613 [4,06]
Alle MESI	1 (8,3); 1 [0,01]	4 (30,8); 7 [0,10]	5 (20,0); 8 [0,05]
Medikationsfehler	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FIX-Inhibitoren	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thromboembolische Ereignisse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anaphylaktische Reaktionen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Reaktionen	0 (0,0)	4 (30,8); 6 [0,08]	4 (16,0); 6 [0,04]
Reaktion auf einen Arthropodenbiss	0 (0,0)	1 (7,7); 1 [0,01]	1 (4,0); 1 [0,01]
Miliaria (Schweißbläschen)	0 (0,0)	1 (7,7); 1 [0,01]	1 (4,0); 1 [0,01]
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	1 (7,7); 1 [0,01]	1 (4,0); 1 [0,01]
Urtikaria (Nesselsucht)	0 (0,0)	1 (7,7); 2 [0,03]	1 (4,0); 2 [0,01]
Atemgeräusche	0 (0,0)	1 (7,7);	1 (4,0);

Studie: Paradigm 5 Datenschnitt: Zweiter Datenschnitt der Verlängerungsphase (Ex-Interim II) Population: SAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre  N (%); E [R]	Altersgruppe zu Baseline 7 – 12 Jahre  N (%); E [R]	Gesamt N (%); E [R]
		1 [0,01]	1 [0,01]
ZNS-bedingte UE	1 (8,3); 1 [0,01]	1 (7,7); 1 [0,01]	2 (8,0); 2 [0,01]
Migräne	0 (0,0)	1 (7,7); 1 [0,01]	1 (4,0); 1 [0,01]
Tourette Syndrom	1 (8,3); 1 [0,01]	0 (0,0)	1 (4,0); 1 [0,01]
Renale UE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Quelle: [16, 38] MESI: Medizinisches Ereignis von besonderem Interesse, <i>Medical Event of Special Interest</i> ; SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; PYE: <i>Patient-Years of Exposure</i> ; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse N: Anzahl der Patienten mit UE, %: Prozentualer Anteil der Patienten mit UE; E: Anzahl der UE; R: Anzahl der UE pro PYE (E*100/Gesamtzeit der Studie)			

#### *Zusätzliche sicherheitsrelevante Aspekte*

Es wurden keine Sicherheitsprobleme bei Labor- oder Vitalparametern beobachtet. Der mittlere Polyethylenglycol (PEG)-Plasmaspiegel war von ca. sechs Monaten der Prophylaxebehandlung bis zum EOT stabil. Die Plasmakonzentrationen von PEG erreichten bei den prophylaktisch behandelten Patienten in beiden Altersgruppen nach etwa 6 Monaten einen Steady-State-Wert. Nach diesem Zeitpunkt blieb die PEG-Plasmakonzentration bis zum Ende der Studie im Steady-State-Bereich. Die mittlere Steady-State-PEG-Plasmakonzentration lag im Bereich von 4,7 - 6,9 µg/ml. Der Mittelwert und die individuellen Profile der PEG-Plasmakonzentration waren in der Altersgruppe von 7 - 12 Jahren etwas höher als in der Altersgruppe von 0 - 6 Jahren. Im Plasma wurde eine klare Korrelation zwischen FIX- und PEG-Spiegeln beobachtet (höhere FIX-Spiegel waren mit höheren PEG-Spiegeln verbunden). Bei älteren Kindern wurden geringfügig höhere PEG-Plasmakonzentrationen als bei jüngeren Kindern beobachtet, was mit der physiologisch erwarteten Abnahme der renalen Clearance (CL) von Nonacog beta pegol zusammenhängt, die mit zunehmendem Alter auftritt. Dieser leichte Anstieg der PEG-Plasmaspiegel korrelierte eng mit einem gleichzeitigen Anstieg der FIX-Spiegel (vgl. Abbildung 4-4).

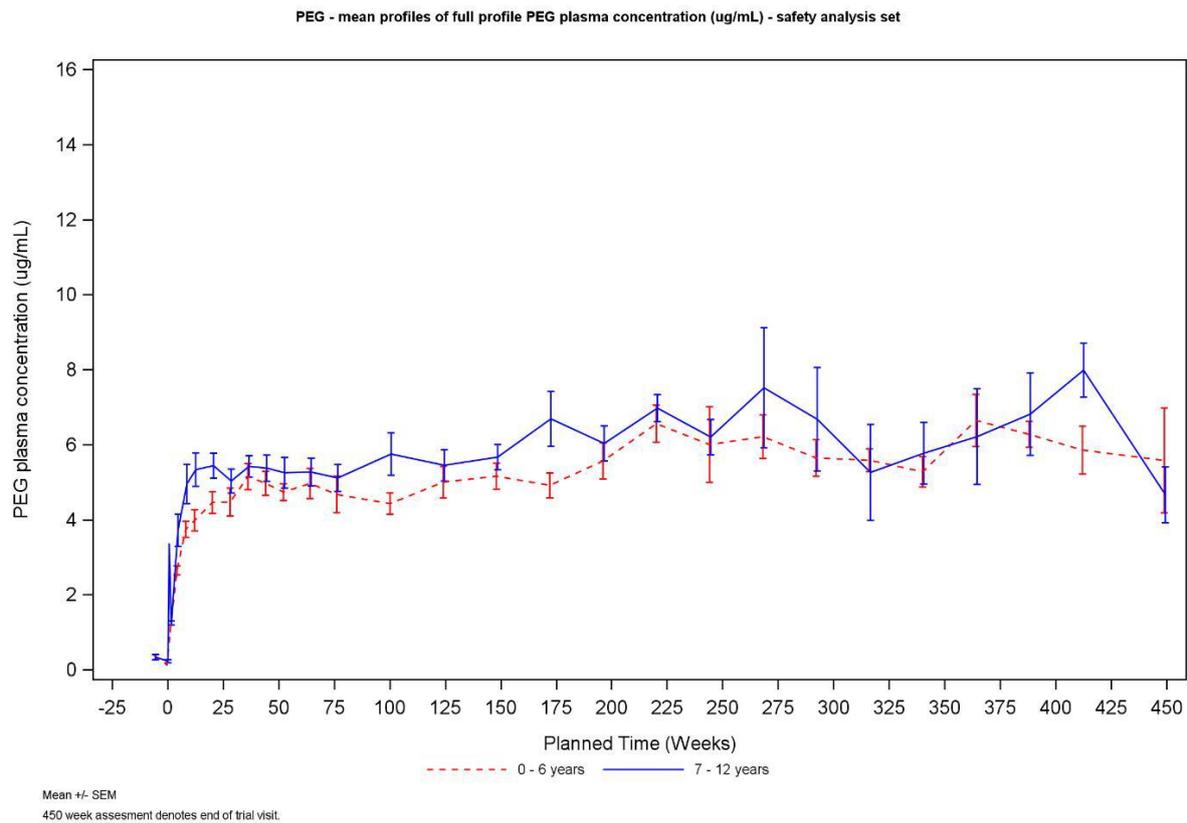


Abbildung 4-4: Mittlere PEG-Plasmakonzentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) - SAS

Die neurologischen Untersuchungen waren bei wiederholten Messungen stabil, und es wurde keine fokale oder globale Neurotoxizität beobachtet. Die neurokognitiven Leistungen waren im Allgemeinen über die Zeit stabil und vergleichbar mit denen der altersgleichen allgemeinen Hämophiliepopulation. Bei der Langzeitbewertung des neurologischen Status und der neurokognitiven Leistung wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt.

### Paradigm 6

Alle Bewertungen der Sicherheit basierten auf dem SAS, die alle 51 dosierten Patienten einschloss und somit gleich dem FAS ist.

Bei den 51 PUPs, welche sich in einer Prophylaxebehandlung mit Nonacog beta pegol befanden, wurden insgesamt 794 UE gemeldet. Bei 10.200 Expositionstagen und einer Gesamtzeit in der Studie von 193,72 Jahren entspricht dies 4,10 UE pro PYE. Die Mehrzahl der UE war nicht schwerwiegend, von geringem Schweregrad und wurde als unwahrscheinlich in Zusammenhang mit Nonacog beta pegol stehend bewertet.

Insgesamt wurden 30 SUE bei 19 Patienten gemeldet. Dies entspricht 0,15 SUE pro PYE. Die Mehrzahl der SUE wurde als unwahrscheinlich in Zusammenhang mit Nonacog beta pegol stehend bewertet. Fünf Patienten wurden aufgrund von sechs UE aus der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden in der Studie Paradigm 6 bei den PUPs 38 MESI bei 21 Patienten (41,2 %) gemeldet. Zwei Patienten (3,9 %) entwickelten in der Prophylaxebehandlung mit Nonacog beta pegol Hemmkörper (FIX-Inhibitoren). Diese Werte liegen in einer erwartbaren Größenordnung für Patienten mit einer schweren Hämophilie B. In der Versorgungsrealität sind ca. 3 - 10 % der an Hämophilie B erkrankten Patienten von einer Hemmkörperbildung betroffen [39, 40]. Es gab keine thromboembolischen Ereignisse, keine anaphylaktischen Reaktionen und keine renalen UE (vgl. Tabelle 4-64).

In der Studie Paradigm 6 gab es ein UE, das zum Tod führte. Bei diesem Patienten handelte es sich um einen vier Monate alten Jungen, der im Dezember 2018 in die Präprophylaxe aufgenommen wurde. Am 30. März 2019 (vor der ersten Exposition mit Nonacog beta pegol) wurde der Patient wegen des Verdachts auf eine spontane intrakranielle Blutung (ICH) mit begleitenden Krampfanfällen und damit verbundenen rechtsseitigen neurologischen Manifestationen in eine Notaufnahme eingeliefert. Der Patient wurde einer Behandlung mit Nonacog beta pegol (80 I.E./kg) zugewiesen und gleichzeitig mit Keppra gegen Krampfanfälle behandelt. In der Folgezeit wurde der Patient bis zum 18. April 2019 etwa jeden zweiten Tag mit Nonacog beta pegol behandelt, um eine erneute ICH zu verhindern (insgesamt wurden im Zeitraum vom 30. März 2019 bis zum 09. Mai 2019 15 Injektionen verabreicht). Die FIX-Spiegel lagen im Zeitraum vom 02. April 2019 bis zum 15. April 2019 zwischen 63 % und 143 %. Der Patient wurde einer einmal wöchentlichen Prophylaxebehandlung (40 I.E./kg) mit der ersten Dosis von Nonacog beta pegol am 09. Mai 2019 zugewiesen. Bei einer erneuten Visite am 28. Mai 2019 wurde eine neue linksseitige spontane ICH festgestellt. Der Patient setzte die Behandlung mit Nonacog beta pegol fort, ohne dass ein chirurgischer Eingriff vorgenommen wurde. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde später am selben Tag versehentlich ein peripher eingeführter Zentralkatheter herausgezogen, was zu einer Rötung der Haut um den Katheter führte. Der Patient wurde zur Untersuchung in die Notaufnahme gebracht, wo er zur Überwachung aufgenommen wurde und sich als stabil und blutungsfrei erwies. Am nächsten Morgen begann der Patient mit exzessiven und langanhaltenden Krampfanfällen. Eine Computertomographie zeigte eine Ausdehnung der Hirnblutung, einschließlich neuer intraventrikulärer Blutungen sowie die intervallartige Entwicklung eines mäßigen Hydrozephalus mit einem vergrößerten parietalen Hämatom links hinten und einem neuen Ödem neben der Blutung. Der Patient wurde am 29. Mai 2019 aus der Studie ausgeschlossen. Während der Behandlung des zweiten ICH erhielt der Patient häufige Verabreichungen verschiedener FIX-Produkte, darunter Nonacog beta pegol, Nonacog alfa, aktiviertem Faktor VII und gefrorenem Frischplasma. Am 09. Juni 2019 war der Ausgang des ICH tödlich. Am 09. Januar 2020 wurde Novo Nordisk darauf aufmerksam gemacht, dass im Verlauf des ICH ein positiver FIX-Inhibitortest von einem lokalen Labor durchgeführt worden war. Der positive Inhibitortest konnte vom Zentrallabor nicht bestätigt werden, da keine zusätzlichen Proben eingelagert waren. Dieses tödliche UE (ICH) wurde als unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Nonacog beta pegol stehend beurteilt, während die Entwicklung von (nicht bestätigten) FIX-Inhibitoren als möglicherweise in Zusammenhang mit Nonacog beta pegol stehend beurteilt wurde.

17 UE wurden als wahrscheinlich oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Folgende SOC wurden hierzu dokumentiert:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: n = 4
- Erkrankungen des Immunsystems: n = 3
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: n = 2
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: n = 2
- Psychiatrische Erkrankungen: n = 2
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen: n = 1
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: n = 1
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: n = 1
- Erkrankungen des Nervensystems: n = 1

Im Allgemeinen wurde Nonacog beta Pegol gut vertragen, und es wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt. (vgl. Tabelle 4-64).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus der Studie Paradigm 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Paradigm 6 Datenschnitt: Ende der Verlängerungsphase Population: SAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre  N (%); E [R]
Anzahl der Patienten	51
Gesamtzeit der Studie (Jahre)	193,72
Gesamtzahl der Expositionstage	10.200
Jegliche UE	51 (100,0); 794 [4,10]
Schwerwiegende UE	19 (37,3); 30 [0,15]
Unerwünschte Ereignisse; die zum Behandlungsabbruch führten	4 (7,8); 5 [0,03]
Unerwünschte Ereignisse; die zum Tod führten	1 (2,0); 1 [0,01]
UE nach Schweregrad	
Milde UE	45 (88,2); 699 [3,61]
Moderate UE	29 (56,9); 80 [0,41]
Schwere UE	12 (23,5); 15 [0,08]
UE nach Zusammenhang mit der Studienmedikation	
Wahrscheinlich oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation	9 (17,7); 17 [0,09]
Unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation	49 (96,1); 777 [4,01]

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

Studie: Paradigm 6 Datenschnitt: Ende der Verlängerungsphase Population: SAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre  N (%); E [R]
Alle MESI	21 (41,2); 38 [ 0,20]
Medikationsfehler	1 (2,0); 1 [ 0,01]
Versehentliche Überdosierung	1 (2,0); 1 [ 0,01]
FIX-Inhibitoren	2 (3,9) 2 [0;01]
FIX Inhibition	2 (3,9) 2 [0;01]
Thromboembolische Ereignisse	0 (0,0)
Anaphylaktische Reaktionen	0 (0,0)
Allergische Reaktionen	7 (13,7); 12 [0,06]
Hypersensitivität gegen ein Arzneimittel	3 (5,9); 4 [0,02]
Nahrungsmittelallergie	1 (2,0); 1 [0,01]
Hypersensitivität	2 (3,9); 3 [0,02]
Hautausschlag	1 (2,0); 4 [0,02]
ZNS-bedingte UE	12 (23,5); 22 [0,11]
Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung	1 (2,0); 1 [0,01]
Autismus	1 (2,0); 1 [0,01]
Verhaltensstörung	2 (3,9); 2 [0,01]
Entwicklungsverzögerung	1 (2,0); 2 [0,01]
Schwindel	1 (2,0); 1 [0,01]
Dysarthrie (Artikulationsstörung)	1 (2,0); 1 [0,01]
Intrakranielle Blutung	1 (2,0); 1 [0,01]
Kopfschmerzen	1 (2,0); 7 [0,04]
Sprachstörung	1 (2,0); 1 [0,01]
Sprachentwicklungsstörung	4 (7,8); 4 [0,02]

Studie: Paradigm 6 Datenschnitt: Ende der Verlängerungsphase Population: SAS	Altersgruppe zu Baseline 0 – 6 Jahre  N (%); E [R]
Schielen	1 (2,0); 1 [0,01]
Renale UE	0 (0,0)
Quelle: [17, 38] MESI: Medizinisches Ereignis von besonderem Interesse, <i>Medical Event of Special Interest</i> ; SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; PYE: <i>Patient-Years of Exposure</i> ; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse N: Anzahl der Patienten mit UE, %: Prozentualer Anteil der Patienten mit UE; E: Anzahl der UE; R: Anzahl der UE pro PYE (E*100/Gesamtzeit der Studie)	

### *Zusätzliche sicherheitsrelevante Aspekte*

Es wurden keine Sicherheitsprobleme bei Labor- oder Vitalparametern beobachtet. Der mittlere PEG-Plasmaspiegel war von sechs Monaten der Prophylaxebehandlung bis zum EOT stabil.

Die neurologischen Untersuchungen waren bei wiederholten Messungen stabil, und es wurde keine fokale oder globale Neurotoxizität beobachtet. Die neurokognitiven Leistungen waren im Allgemeinen über die Zeit stabil und mit denen der altersgleichen allgemeinen Hämophiliepopulation vergleichbar. Auf der Grundlage der Langzeitbewertung des neurologischen Status und der neurokognitiven Leistung wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt.