

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

*Rekombinantes Fusionsprotein aus
Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP
(IDELVION[®])*

**CSL Behring GmbH
Modul 4A**

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

(kongenitaler Faktor IX-Mangel)

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	65
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	68
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	69

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	74
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	76
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	83
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	88
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	88
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	113
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.1	Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.2	Faktorverbrauch in der Prophylaxe – weitere Untersuchungen ...	135
4.3.2.3.3.3	Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen	145
4.3.2.3.3.4	Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen	162
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	170
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	175
4.3.2.3.3.7	Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen	186
4.3.2.3.3.8	Mortalität – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	206
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	206
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	221
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	221
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	221
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	236
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	236
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	236
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	237
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	237

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	238
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	239
4.7	Referenzliste.....	240
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	246
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	254
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	258
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	267
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	347
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	415

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa.....	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu in Deutschland zugelassenen anderen FIX-Produkten.....	18
Tabelle 4-3: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	20
Tabelle 4-4: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	21
Tabelle 4-5: Zusammenfassung – Zentrale PK-Parameter (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	23
Tabelle 4-6: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Kinder < 12 Jahre).....	27
Tabelle 4-7: Zusammenfassung – Zentrale PK-Parameter (Kinder < 12 Jahre).....	28
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa.....	39
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu in Deutschland zugelassenen anderen FIX-Produkten.....	40
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	71
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	72
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	72
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	74
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	77
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	78
Tabelle 4-32: In der systematischen Literaturrecherche als relevant identifizierte Publikationen zu weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten.....	82
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	84
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten	85
Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa und anderen FIX-Produkten	86
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	89
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	92
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa (I/II).....	95
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa (II/II)	96
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten.....	100
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten.....	105

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten	107
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa und anderen FIX-Produkten	114
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	116
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate in weiteren Untersuchungen	119
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	121
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten	124
Tabelle 4-49: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)	128
Tabelle 4-50: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)	129
Tabelle 4-51: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)	131
Tabelle 4-52: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)	132
Tabelle 4-53: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Kinder < 12 Jahre)	134
Tabelle 4-54: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Kinder < 12 Jahre)	134
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Faktorverbrauch in der Prophylaxe – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe in weiteren Untersuchungen	137
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch für die Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	138
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten.....	141
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pharmakokinetik in weiteren Untersuchungen.....	148

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	150
Tabelle 4-62: FIX-Aktivität (I.E./dl) im Plasma im zeitlichen Verlauf aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	151
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten	156
Tabelle 4-64: Übersicht über die zentralen PK-Parameter in den Studien zu Albutrepenonacog alfa vs. in den Studien zu anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	159
Tabelle 4-65: Übersicht über die zentralen PK-Parameter in den Studien zu Albutrepenonacog alfa vs. in den Studien zu anderen FIX-Produkten (Kinder < 12 Jahre)...	160
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behandlung von Blutungen in weiteren Untersuchungen	165
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlung von Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	166
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlung von Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten	168
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen	172
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	173
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten.....	174
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen	179
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa.....	181
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten	183
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunktes Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen	187
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern in weiteren Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	191

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten.....	193
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen	195
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in weiteren Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Albutreponacog alfa	197
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten	198
Tabelle 4-86: Gesundheitszustände der Patienten im Markov Modell	201
Tabelle 4-87: Übersicht über die Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten	204
Tabelle 4-88: Lebenserwartung 24-jähriger Patienten mit schwerer Hämophilie B in Abhängigkeit von ihrer Therapie für die Prophylaxe	206
Tabelle 4-89: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	208
Tabelle 4-90: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	210
Tabelle 4-91: Zusammenfassung – Zentrale PK-Parameter (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre).....	212
Tabelle 4-92: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Kinder < 12 Jahre).....	217
Tabelle 4-93: Zusammenfassung – Zentrale PK-Parameter (Kinder < 12 Jahre).....	219
Tabelle 4-94: Übersicht über die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutreponacog alfa (IDELVION [®]) der einzelnen Endpunkte.....	235
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	236
Tabelle 4-96 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutreponacog alfa	248
Tabelle 4-97 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutreponacog alfa.....	249
Tabelle 4-98 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutreponacog alfa.....	250
Tabelle 4-99 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach anderen FIX-Produkten	251
Tabelle 4-100 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach anderen FIX-Produkten.....	252
Tabelle 4-101 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach anderen FIX-Produkten.....	253
Tabelle 4-102 (Anhang): Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutreponacog alfa in Clinicaltrials.gov.....	255

Tabelle 4-103 (Anhang): Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa in EU-CTR	255
Tabelle 4-104 (Anhang): Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa in ICTRP	255
Tabelle 4-105 (Anhang): Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa in PharmNet.bund	256
Tabelle 4-106 (Anhang): Studienregistersuche nach anderen FIX-Produkten in Clinicaltrials.gov	256
Tabelle 4-107 (Anhang): Studienregistersuche nach anderen FIX-Produkten in EU-CTR... ..	256
Tabelle 4-108 (Anhang): Studienregistersuche nach anderen FIX-Produkten in ICTRP	257
Tabelle 4-109 (Anhang): Studienregistersuche nach anderen FIX-Produkten in PharmNet.bund.....	257
Tabelle 4-110 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	258
Tabelle 4-111 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu anderen FIX-Produkten im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	259
Tabelle 4-112 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa	267
Tabelle 4-113 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zu anderen FIX-Produkten	268
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_2004.....	348
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3001.....	353
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3002.....	361
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3003.....	367
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Kavakli et al....	374
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Lambert et al... ..	378
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Lissitchkov et al.....	383
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Monahan et al. .	387
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Solano Trujillo et al.	391
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Urasinski et al. .	395
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Valentino et al..	399
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Windyga et al... ..	404
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie mit der Registernummer NCT00484185	411

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_2004.....	416
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3001.....	425
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3002.....	434
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3003.....	444
Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Kavakli et al.....	450
Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Lambert et al.....	459
Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Lissitchkov et al.....	467
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Monahan et al.	475
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Solano Trujillo et al.	484
Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Urasinski et al.	492
Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Valentino et al.....	501
Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Windyga et al.....	511
Tabelle 4-139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie mit der Registernummer NCT00484185	522

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel>versus <Vergleichstherapie>	68
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa	79
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten.....	81
Abbildung 5: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_2004)	154
Abbildung 6: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach Infusion von 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa oder 50 UI/kg Körpergewicht des vorhergehenden FIX-Produkts im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_3001)	154
Abbildung 7: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa oder des vorhergehenden FIX-Produkts im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_3002)	155
Abbildung 8: FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa in Wasser gelöst oder in Kochsalzlösung im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie Lambert et al.)	161
Abbildung 9: FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von ca. 62-75 I.E./kg Körpergewicht AlphaNine im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie Lissitchkov et al.).....	161
Abbildung 10: Rationale des Markov Modells	200
Abbildung 11: Graphische Darstellung des Markov Modells.....	202
Abbildung 12: Überlebenskurve 24-jähriger Patienten mit schwerer Hämophilie B in Abhängigkeit ihres FIX-Produkts in der Prophylaxe.....	205
Abbildung 13: Zusammenfassung – Überlebenskurve 24-jähriger Patienten mit schwerer Hämophilie B in Abhängigkeit in der Prophylaxe	216
Abbildung 14: Flussdiagramm für Studie CSL654_2004.....	352
Abbildung 15: Flussdiagramm für Studie CSL654_3001.....	360
Abbildung 16: Flussdiagramm für Studie CSL654_3002.....	366
Abbildung 17: Flussdiagramm für Studie CSL654_3003.....	373
Abbildung 18: Flussdiagramm für die Studie Kavakli et al.....	377
Abbildung 19: Flussdiagramm für die Studie Lambert et al.....	382
Abbildung 20: Flussdiagramm für die Studie Lissitchkov et al.....	386

Abbildung 21: Flussdiagramm für die Studie Monahan et al.	390
Abbildung 22: Flussdiagramm für die Studie Solano Trujillo et al.	394
Abbildung 23: Flussdiagramm für die Studie Urasinski et al.	398
Abbildung 24: Flussdiagramm für die Studie Valentino et al.	403
Abbildung 25: Flussdiagramm für die Studie Windyga et al.	410
Abbildung 26: Flussdiagramm für die Studie mit der Registernummer NCT00484185	414

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
AUC _{0-t}	Fläche unter der Kurve (Area under the curve) bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration
CHO	Ovar des Chinesischen Hamsters (Chinese hamster ovary)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ED	Expositionstage (Exposure days)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Haemo-QoL	Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire
ICH	Intrakranielle Blutung (intracranial hemorrhage)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
I.E.	Internationale Einheit
IR	Wiederfindungsrate (Incremental Recovery)
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTC	Mixed Treatment Comparison
PK	Pharmakokinetik
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung
SF-36	Short-Form Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{\max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

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 die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von IDELVION® (Wirkstoff: rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) und Albumin (rIX-FP); internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa) bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) im vorliegenden Dossier mit dem internationalen Freinamen und/oder dem Handelsnamen angegeben.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der Studien, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegen. Das Studienkonzept für Albutrepenonacog alfa erfüllt die Anforderungen der *European Medicines Agency* (EMA) an neue Gerinnungsprodukte, welche in der Leitlinie zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate (European Medicines Agency, 2015a) festgelegt sind. Die EMA fordert darin weder explizit noch implizit den Vergleich zu einem anderen FIX-Produkt; dadurch wird vor allem auch der geringen Verfügbarkeit an für die Studienteilnahme geeigneten Patienten Rechnung getragen. Gemäß der EMA-Leitlinie wurden in die Studien mit Albutrepenonacog alfa Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer FIX-Restaktivität von bis zu 2% eingeschlossen. Generell wird eine prophylaktische Therapie für Patienten mit einer FIX-Restaktivität von $\leq 1\%$ empfohlen. Eine Indikation zur prophylaktischen Therapie ist gemäß Leitlinie der Bundesärztekammer jedoch auch bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit einer FIX-Restaktivität $>1\%$ abhängig von der klinischen Blutungsneigung gegeben (Bundesärztekammer, 2014). Bei vielen Hämophilie B-Patienten mit einer FIX-Restaktivität zwischen 1% und 2% ist von ähnlich vielen Gelenkblutungen und einer ähnlichen klinischen Symptomatik auszugehen wie bei Patienten mit einer schweren Hämophilie B und mit einer FIX-Restaktivität von $<1\%$ (Den Uijl et al., 2011; Fischer, 2012). Der mit den Vorgaben der EMA konforme Einschluss von Patienten mit einer FIX-Restaktivität von 1-2% rechtfertigt somit ebenfalls eine Langzeitprophylaxe gemäß der oben genannten Leitlinie der Bundesärztekammer.

Datenquellen

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Zulassungsstudien. Grundlage der Zulassungsentscheidung waren die Studien CSL654_3001 (jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten) und CSL654_3002 (pädiatrische Hämophilie B-Patienten), unterstützt durch Daten aus der Studie CSL654_2004 und der Studie CSL654_3003. Die Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa wurden nicht-vergleichend durchgeführt, wodurch sich keine Vergleichstherapie auf Basis der Zulassungsstudien benennen lässt. Angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungsstudien wird daher im vorliegenden Dossier die verfügbare Evidenz zu Albutrepenonacog alfa

(IDELVION[®]) mit Hilfe eines historischen Vergleichs in Relation zu den zurzeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet dargestellt. Für diesen „naiven“ indirekten Vergleich werden Studien zu rekombinanten oder plasmatischen FIX-Produkten identifiziert und selektiert, die im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassungsstudien hinreichend ähnlich sind. Insgesamt wurden zehn Publikationen zu neun verschiedenen Studien mit in Deutschland zugelassenen FIX-Produkten eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien, die zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden die im Folgenden aufgeführten Einschlusskriterien definiert.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten mit Hämophilie B	1	Patienten mit: - Hämophilie A - Andere Erkrankungen	1
Intervention	Behandlung mit Albutrepenonacog alfa nach den Vorgaben der Fachinformation	2	Behandlung mit abweichender Therapie	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt werden berichtet (Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse)	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	Mindestens prospektive Studien	5	Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, in-vitro-Studien	5
Studiendauer	Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie ≥ 6 Monate	6	Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern unter 6 Monaten	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse.	7
Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	8	Andere Sprachen	8

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu in Deutschland zugelassenen anderen FIX-Produkten

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B (Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $\leq 2\%$)	1	- Unvorbehandelte Patienten Patienten mit: - Hämophilie A - Hämophilie B mit Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $> 2\%$ - anderen Erkrankungen	1
Intervention	Behandlung mit einem aktuell in Deutschland für die Behandlung der Hämophilie B zugelassenen rekombinanten oder plasmatischen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkt in Monotherapie (außer Albutrepenonacog alfa)	2	Behandlung mit abweichender Therapie	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt werden berichtet (Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse)	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	Mindestens prospektive Studien	5	Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, in-vitro-Studien	5
Studiendauer	Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie ≥ 6 Monate	6	Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern unter 6 Monaten	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse.	7
Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	8	Andere Sprachen	8

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

Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen nicht gefordert (5. Kapitel § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6). Der Zusatznutzen von solchen Arzneimitteln gilt durch die Zulassung als belegt.

Bei der verfügbaren Evidenz zu FIX-Produkten handelt es sich, da für die Zulassung von Blutgerinnungsfaktor-Produkten die Durchführung von vergleichenden Studien gemäß aktueller Richtlinie der EMA nicht erforderlich ist, nahezu ausnahmslos um

nicht-vergleichende Studien. Kriterien, die üblicherweise zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise herangezogen werden, sind hier nicht anwendbar. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage wird daher verzichtet.

In der Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien lässt sich keiner der für nicht-randomisierte und epidemiologische Studien empfohlenen Berichtsstandards vollständig für die Darstellung der für neue Blutgerinnungsfaktor-Produkte üblichen Studien anwenden. Für die tabellarische Beschreibung wird daher das eigentlich für randomisiert kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) vorgesehene Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement herangezogen; im Text ist man darum bemüht, sowohl dem CONSORT- als auch dem Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement soweit wie möglich gerecht zu werden.

Neben den zulassungsrelevanten Studien zu Albutreponacog alfa werden Publikationen bzw. Registereinträge zu geeigneten Studien mit anderen FIX-Produkten über eine systematische Literatur- bzw. Registerrecherche identifiziert. Die Darstellung der in diesen Quellen berichteten Ergebnisse bildet die Grundlage für einen historischen Vergleich.

Jeder der für die Beschreibung des Zusatznutzens von Albutreponacog alfa herangezogenen Studienendpunkte wird als patientenrelevant eingestuft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahre

Annualisierte Blutungsrate

Prophylaxe

In der Studie CSL654_2004 wurde in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 1,1 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 2,3 verzeichnet.

In der Studie CSL654_3001 ergab sich während der Prophylaxe in Arm 1 mit allen drei untersuchten Regimen (Behandlung alle 7, alle 10 und alle 14 Tage) jeweils eine mediane Spontanblutungsrate von 0,0 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtblutungsrate belief sich während der Prophylaxe in Arm 1 unter Berücksichtigung aller Behandlungsfrequenzen auf 1,1 Blutungen pro Jahr. In Arm 2 der Studie CSL654_3001 wurde während der Prophylaxe (in der zweiten Hälfte der Studie) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 1,2) verzeichnet.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurde jeweils eine Studie mit Immunine und Nonacog gamma und drei Studien mit Nonacog alfa herangezogen. Die Tabelle 4-3 bietet eine Übersicht über

die Spontanblutungsraten in diesen Studien sowie gepoolte Blutungsraten für die verschiedenen FIX-Produkte.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Behandlungsfrequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	alle 7 Tage	≥ 12 Jahre	1,13	1,26
	CSL654_3001	38	gesamt (alle 7, 10 oder 14 Tage)	≥ 12 Jahre	0	0,70
	s.o.	38	alle 7 Tage	s.o.	0	0,52
	s.o.	7	alle 10 Tage	s.o.	0	0,13
	s.o.	21	alle 14 Tage	s.o.	0	1,07
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)		40				0,78
Immunine	Solano T. et al.	26	2 x pro Woche	≥ 12 Jahre	0	2,0
Immunine (gepoolt)		26				2,0
Nonacog alfa	Lambert et al.	17	1-3 x pro Woche	≥ 12 Jahre	k. A.	0,72 ^a
	Valentino et al.	44	1 x pro Woche	≥ 6 Jahre ^b	k. A.	3,5
	s.o.	44	2 x pro Woche	s.o.	k. A.	1,7
	Kavakli et al.	25	1 x pro Woche	≥ 12 Jahre	1,0	2,6
Nonacog alfa (gepoolt)		86				2,2
Nonacog gamma	Windyga et al.	56	2 x pro Woche	≥ 12 Jahre	0	1,72
Nonacog gamma (gepoolt)		56				1,72
a: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).						
b: Die Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.						
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; s.o.: siehe oben						

Im Vergleich der FIX-Produkte wurde demnach mit Albutrepenonacog alfa die niedrigste annualisierte Spontanblutungsrate erreicht. Für die Gesamtblutungsrate zeigte sich im Vergleich zu den anderen FIX-Produkten ein ähnliches Bild (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten seltener Blutungen auftreten.

Beachtenswert ist zudem, dass sich in der zentralen pivotalen Phase-II/III-Studie zu Albutrepenonacog alfa (CSL654_3001), in der eine Applikationsfrequenz von bis zu 14 Tagen möglich war, besonders niedrige Blutungsraten ergaben (sowohl in Bezug auf spontane Blutungen als auch insgesamt). In dieser Studie zeigte sich eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,00 (Gesamtblutungsrate 1,06) im Median und von 0,70 (Gesamtblutungsrate 1,57) im Mittel.

Bedarfsbehandlung

In der Studie CSL654_2004 betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate in der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung insgesamt 22,2 (Gesamtblutungsrate 26,9).

In der Studie CSL654_3001 lagen die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate der Patienten in Arm 2 während der Bedarfsbehandlung bei 11,6 bzw. 18,7 im Median (13,3 bzw. 20,3 im Mittel). Somit zeigten diese Patienten eine deutliche Reduktion ihrer Blutungsrate im Vergleich zum Zwölfmonatszeitraum vor der Studie (mittlere Spontanblutungsrate 16,6; mittlere Gesamtblutungsrate 24,3).

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurden drei Studien mit Nonacog alfa herangezogen. Eine Übersicht über die Spontanblutungsraten in den Einzelstudien zuzüglich gepoolter Blutungsraten der FIX-Produkte findet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4	≥ 12 Jahre	22,22	21,74
	CSL654_3001	22	≥ 12 Jahre	11,57	13,26
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)		22			13,92
Nonacog alfa	Kavakli et al.	25	≥ 12 Jahre	22,4	23,1
	Lambert et al.	7	≥ 12 Jahre	k. A.	10,84 ^a
	Valentino et al.	50	≥ 6 Jahre ^b	k. A.	21,8
	s.o.	43	s.o.	k. A.	19,9
Nonacog alfa (gepoolt)		82			20,9
a: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).					
b: Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie.					
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; s.o.: siehe oben					

Im Vergleich zu Nonacog alfa war die Spontanblutungsrate mit Albutrepenonacog alfa insgesamt deutlich niedriger. Auch in Bezug auf die Gesamtblutungsrate zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa insgesamt eine deutlich niedrigere Rate als mit Nonacog alfa und als mit Nonacog gamma (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten seltener Blutungen auftreten.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

In der Studie CSL654_2004 ergab sich für die Prophylaxe ein medianer monatlicher Verbrauch von 238 Internationalen Einheiten (I.E.)/kg Körpergewicht pro Patient.

In der Studie CSL654_3001 lag der mediane monatliche Verbrauch pro Patient mit der 7-tägigen Behandlungsfrequenz bei 195 I.E./kg Körpergewicht (Arm 1) bzw. 173 I.E./kg Körpergewicht (Arm 2), mit der 10-tägigen Behandlungsfrequenz (Arm 1) bei 222 I.E./kg Körpergewicht und mit der 14-tägigen Behandlungsfrequenz (Arm 1) bei 162 I.E./kg Körpergewicht. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Produkt der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit 257 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als die medianen Faktorverbräuche mit Albutrepenonacog alfa während der Studie.

Historischer Vergleich

Der monatliche Faktorverbrauch in einer von Lissitchkov et al. beschriebenen Studie zu AlphaNine (zweimal wöchentlich) wird auf Basis der berichteten Informationen auf 174-348 I.E./kg Körpergewicht pro Patient geschätzt. Für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Immunine wird ein monatlicher Faktorverbrauch von 174-374 I.E./kg

Körpergewicht pro Patient angegeben (Solano Trujillo et al.). In der Studie von Kavakli et al. belief sich der mediane Faktorverbrauch pro Monat während der zweimal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa auf 421 I.E./kg Körpergewicht pro Patient. Für den monatlichen Faktorverbrauch bei der ein bzw. zweimal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa in der Studie von Valentino et al. ist eine mittlere Spanne von 374-461 I.E./kg Körpergewicht pro Patient annehmbar. Windyga et al. berichten einen medianen monatlichen Faktorverbrauch von 348 I.E./kg Körpergewicht pro Patient für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Nonacog gamma in ihrer Studie.

Der mediane monatliche Faktorverbrauch der Prophylaxe in den Studien mit Albutrepenonacog alfa (zwischen 162 und 238 I.E./kg Körpergewicht, je nach Studie und Behandlungsfrequenz) lag somit erheblich unterhalb der für Nonacog alfa und für Nonacog gamma berichteten medianen Verbrauchsangaben. Auch gegenüber den plasmatischen FIX-Produkten zeigten sich für Albutrepenonacog alfa hinsichtlich des monatlichen Faktorverbrauchs sichtliche Vorteile.

Pharmakokinetik

In der Studie CSL654_2004 wurde den Patienten für die Pharmakokinetik (PK)-Bewertung jeweils eine Dosis von 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa infundiert. In Studie CSL654_3001 wurden die PK-Bewertungen jeweils mit einer Dosis von 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht durchgeführt.

Die mittlere Wiederfindungsrate in der Studie CSL654_2004 betrug 1,45 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht, in der Studie CSL654_3001 lag diese bei 1,29 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 1,27 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht). Die Halbwertszeit und die Fläche unter der Kurve (AUC) bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration (AUC_{0-t}) lagen in der Studie CSL654_2004 bei 69,1 Stunden bzw. 2.483 Stunden*I.E./dl. In der Studie CSL654_3001 ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 60,2 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht erhielten, und von 85,9 Stunden in der Gruppe, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten. Die mittlere AUC_{0-t} in den beiden Gruppen wurde auf 2.564 Stunden*I.E./dl (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 5.535 Stunden*I.E./dl (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht) geschätzt.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurde jeweils eine Studie mit Immunine, AlphaNine und Nonacog gamma und drei Studien mit Nonacog alfa herangezogen. Tabelle 4-5 bietet eine Übersicht über die hier beschriebenen PK-Parameter.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung – Zentrale PK-Parameter (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Dosis / Körpergewicht	IR	$t_{1/2}$	AUC _{0-t}
				[(I.E./ml)/(I.E./kg)] Mittel	[h] Mittel	[h*I.E./dl] Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	25 I.E./kg	1,45	69,1	2.483
	CSL654_3001	6	25 I.E./kg	1,29	60,2	2.564
	s.o.	45	50 I.E./kg	1,27	85,9 ^a	5.535 ^a
AlphaNine	Lissitchkov et al.	25	61,5-74,6 I.E./kg	k. A.	34,5	1.352
Immunine	Solano Trujillo et al.	28	k. A.	1,10	k. A.	k. A.
Nonacog alfa	Kavakli et al.	24	ca. 50 I.E./kg	0,8	k. A.	k. A.
	Lambert et al.	24	75 I.E./kg	0,68	23,4	792
	s.o.	24	75 I.E./kg	0,73	22,4	851
	Valentino et al. ^b	41	50 I.E./kg	0,93	k. A.	k. A.
	s.o.	43	100 I.E./kg	0,91	k. A.	k. A.
Nonacog gamma	Windyga et al.	25	75 \pm 5 I.E./kg	k. A.	26,7	1.068

a: N=43
b: Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.
Abkürzungen: AUC_{0-t}: Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; I.E.: Internationale Einheiten; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: keine Angabe; s.o.: siehe oben; $t_{1/2}$: Halbwertszeit

Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten (Incremental Recovery, IR) höher als die der anderen FIX-Produkte. Trotz niedrigerer Dosen wurden in den Studien mit Albutrepenonacog alfa deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs erzielt als in den Studien zu den anderen FIX-Produkten. Insbesondere ergab sich in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa eine bis zu 3,7-mal längere Halbwertszeit und im Vergleich zu Nonacog gamma eine bis zu 3,2-mal längere Halbwertszeit.

Behandlung von Blutungen

In der Studie CSL654_2004 wurden 100% der behandlungsbedürftige Blutungen erfolgreich mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt. Für 89% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt.

In der Studie CSL654_3001 konnten in Arm 1 100% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Für 92% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. In Arm 2 waren während der Phase mit reiner Bedarfsbehandlung für 99% der Blutungen nur eine oder zwei Infusionen erforderlich; 95% der Blutungen konnten mit nur einer einzigen Infusion erfolgreich behandelt werden. Nach dem Wechsel in die Prophylaxe konnten 95% ihrer behandlungsbedürftigen Blutungen der Patienten in Arm 2 mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden; 92% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion.

Historischer Vergleich

Lissitchkov et al. berichten, dass in ihrer Studie 98% der Blutungen mit ein oder zwei Infusionen AlphaNine und 89% mit nur einer Infusion behandelt wurden. In der Studie von Kavakli et al. konnten insgesamt 96% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa und 82% mit einer einzigen Infusion behandelt werden. Lambert et al. berichten für Nonacog alfa, dass 93% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa behandelt werden konnten; für 81% der Blutungen genügte eine einzige Infusion. Valentino et al. berichten, dass in ihrer Studie 78% der Blutungen mit einer Infusion Nonacog alfa behandelt wurden. In der Studie von Windyga et al. konnten 85% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Nonacog gamma behandelt werden; mit nur einer Infusion konnten 61% der Blutungen behandelt werden. In Bezug auf die Studie mit der Registernummer NCT00484185 wird angegeben, dass die Patienten im Mittel durchschnittlich 2,3 Infusionen benötigten, um auftretende Blutungen zu behandeln.

Im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma konnte in den Studien zu Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil (zwischen 95% und 100%, je nach Studie bzw. Studienarm) der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Die Ergebnisse zu AlphaNine scheinen hingegen vergleichbar mit denen zu Albutrepenonacog alfa zu sein.

Unerwünschte Ereignisse

Albutrepenonacog alfa erwies sich in allen Studien als sicher und gut verträglich. Während der Teilnahme an Studie CSL654_2004 traten insgesamt bei 82% der Patienten Unerwünschte Ereignisse (UE) auf, die durchweg nicht therapieassoziiert und nicht schwerwiegend waren. Es gab keine sicherheitsbedingten Therapieabbrüche. Während der Studie CSL654_3001 berichteten insgesamt 86% der Patienten mindestens ein UE. Bei zwei Patienten (3%) trat ein schwerwiegendes UE (SUE) auf, jedoch ohne Zusammenhang mit der Behandlung. Fünf Patienten (8%) zeigten therapieassoziierte UE. Zwei der Patienten (3%) brachen die Behandlung infolge eines UE ab. In der Extensionsstudie CSL654_3003 berichteten bis zur vorliegenden Interimanalyse insgesamt 36% der Patienten mindestens ein UE. Zwei Patienten (3%) zeigten ein SUE. Es gab keine therapieassoziierten UE oder Behandlungsabbrüche aufgrund von UE. In den Studien zu Albutrepenonacog alfa traten weder Infektionen an der Einstichstelle noch Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen auf.

Historischer Vergleich

Die Ergebnisse zu UE sind relativ heterogen. Der Gesamtanteil der Patienten mit UE ist nicht in allen Studien berichtet und variiert zwischen 18% in der Studie von Lambert et al. (Nonacog alfa) und 96% in der Studie von Kavakli et al. (Nonacog alfa). Für therapieassoziierte UE ergibt sich eine Spanne von 0% in der Studie von Lissitchkov et al. (AlphaNine) bis 12% in der Studie von Kavakli et al. (Nonacog alfa), wobei Solano Trujillo et al. und Valentino et al. keine Angaben zu entsprechenden UE machen. In keiner der Studien gab es mehr als einen Therapieabbrecher aufgrund von UE; allerdings finden sich in den Publikationen von Lissitchkov et al., Solano Trujillo et al. und der Studie NCT00484185 keine Angaben zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Der Anteil an SUE variierte

zwischen 2% in der Studie mit der Registernummer NCT00484185 (Nonacog alfa) und 13% in der Studie von Kavakli et al. (Nonacog alfa); in der Studie von Solano Trujillo et al. gibt es keine Angaben zu SUE. Thromboembolien und/oder katheterassozierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten in den Studien zu den anderen FIX-Produkten entweder nicht auf oder sie werden nicht berichtet.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar.

Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Bei den Patienten in den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001, die alle bereits vorbehandelt waren, wurden weder Hemmkörper gegen FIX noch Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa nachgewiesen und auch innerhalb des vorbehandelten Patientenkollektivs der Extensionsstudie CSL654_3003 traten bis zur vorliegenden Interimanalyse keine entsprechenden Ereignisse auf. Alle Untersuchungen auf Antikörper gegen CHO (*Chinese hamster ovary*, Ovar des Chinesischen Hamsters)-Wirtszellprotein waren negativ.

Historischer Vergleich

Es wurde in keiner der vorliegenden Studien zu den anderen FIX-Produkten Hemmkörper gegen FIX nachgewiesen.

Die Informationen zu Antikörpern gegen den Wirkstoff sind zum Teil lückenhaft. Lissitchkov et al., Solano Trujillo et al., Kavakli et al. und Valentino et al. machen diesbezüglich keine Angaben. Lambert et al. berichten, dass in ihrer Studie zu Nonacog alfa keine Antikörper gegen FIX auftraten. In der Studie von Windyga et al. zu Nonacog gamma bildeten 8,2% der Patienten Antikörper gegen FIX aus; Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein wurden dagegen nicht nachgewiesen. In den Publikationen zu Nonacog alfa finden sich keine Angaben zur Ausbildung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse können keine relevanten Unterschiede zu Albutrepenonacog alfa festgestellt werden.

Mortalität

In den Studien CSL654_2004, CSL654_3001 und in der Extensionsstudie CSL654_3003 verstarben keine Patienten.

Historischer Vergleich

Gemäß der Publikation von Solano Trujillo et al. verstarb ein Patient (2%) in der von ihnen berichteten Studie zu Immunine, an der auch Kinder teilnehmen konnten. In der Studie mit der Registernummer NCT00484185 zu Nonacog alfa, für die ebenfalls nur gemeinsame Ergebnisse für Erwachsene, Jugendliche und Kinder vorliegen, verstarben zwei Patienten (1%). Angaben zum Alter der Patienten und zur Todesursache gibt es jeweils nicht. In den weiteren Studien traten, sofern der Endpunkt berichtet wird, keine Todesfälle auf.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Mortalität nicht erkennbar.

Mortalität durch intrakranielle Blutungen (Markov Modell)

Ein besonderes Risiko, welchem Hämophilie-Patienten aufgrund ihrer erhöhten Blutungsneigung ausgesetzt sind, ist das Auftreten von Blutungen im Schädel (sogenannte intrakranielle Blutungen, *intracranial hemorrhage*, ICH). Es wurde gezeigt, dass Hämophilie B-Patienten auch unter der Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor-Produkten ein erhöhtes ICH-Risiko aufweisen. Neben dem erhöhten Morbiditätsrisiko, sind ICH zudem mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Eine durch die Behandlung erzielte Reduktion von Blutungen kann dadurch unmittelbar mit einer Verlängerung der Lebenszeit bzw. Verbesserung der Überlebenschancen in Zusammenhang gestellt werden. In den vorliegenden Studien zu Albutrepenonacog alfa und den anderen FIX-Produkten, war es aufgrund der vergleichsweise kurzen Beobachtungsdauer nicht möglich einen entsprechenden Effekt bezüglich der Mortalität der Patienten zu erfassen. Die Auswirkungen der unterschiedlichen Blutungsraten auf die Mortalität der Patienten wurde daher anhand eines Markov Modells quantifiziert, welches auf den gepoolten Blutungsraten der verschiedenen FIX-Produkte sowie in der Literatur verfügbaren Studienergebnissen zur Häufigkeit von ICH und zu entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätswahrscheinlichkeiten beruht.

Die Ergebnisse des Markov Modells deuten darauf hin, dass Patienten durch die Therapie mit Albutrepenonacog alfa – als Konsequenz der reduzierten Blutungsneigung und dem damit einhergehenden reduzierten Risiko für ICH – eine längere Lebenserwartung erreichen als mit den anderen FIX-Produkten. In der Prophylaxe ergab sich gemäß dem Markov Modell für 24-jährige Hämophilie B-Patienten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 74 Jahren mit Albutrepenonacog alfa, von 71 Jahren mit Nonacog alfa und von 69 Jahren mit Nonacog gamma.

Die Ergebnisse zeigen, wie deutlich die niedrigeren Blutungsraten, die mit Albutrepenonacog alfa beobachtet wurden, sich unter den gegebenen Annahmen auf die Mortalität der Patienten auswirken. Dies unterstreicht die Notwendigkeit Blutungen in der Hämophilie soweit wie möglich vorzubeugen und zeigt klar die Vorteile der länger wirksamen Therapie mit Albutrepenonacog alfa, welche den Patienten einen umfassenden Schutz vor Blutungen bieten kann.

Kinder im Alter <12 Jahre

Annualisierte Blutungsraten

In der Studie CSL654_3002 ergab sich insgesamt eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0. Die annualisierte Gesamtblutungsrate betrug 3,1 im Median. Bei den Kindern im Alter <6 Jahren lag die annualisierte Spontanblutungsrate im Median bei 0,0 (Gesamtblutungsrate 2,6) und bei den Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren bei 0,78 (Gesamtblutungsrate 3,4). Vor Beginn der Studie wiesen drei Patienten Zielgelenke auf (d. h. Gelenke mit mehr als drei spontanen Einblutungen innerhalb eines zusammenhängenden Sechsmonatszeitraums). Während der Studie verschwanden alle Zielgelenke.

In der Extensionsstudie CSL654_3003, ergab sich bei den Kindern die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 14 Tage erhielten, bei der zur Verfügung stehenden Zwischenauswertung eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 im Median (Gesamtblutungsrate 3,46).

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurde jeweils eine Studie mit Immunine, Nonacog gamma und Nonacog alfa herangezogen. Tabelle 4-6 zeigt die berichteten Spontanblutungsraten.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Behandlungsfrequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12 Jahre	0,0	0,57
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12 Jahre	0,0	0,65
Immunine	Solano T. et al.	6	1 oder ≥ 2 x pro Woche	<12 Jahre	0,0	2,0
Nonacog alfa	Monahan et al.	22	1-2 x pro Woche	<6 Jahre	k. A.	0,58^a
Nonacog gamma	Urasinski et al.	12	2 x pro Woche	<12 Jahre	0,0	k. A.

a: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe

Mit allen FIX-Produkten wurden niedrige Spontanblutungsraten erreicht; insgesamt sind die Blutungsraten zwischen den Produkten vergleichbar. Auch in Bezug auf die Gesamtblutungsrate ergab sich im Vergleich der FIX-Produkte ein ähnliches Bild (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass Albutrepenonacog alfa durch seine lang andauernde Wirksamkeit bei reduzierter Behandlungsfrequenz einen mindestens gleichwertigen Schutz vor Blutungen bietet.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

In der Studie CSL654_3002 betrug der monatliche Faktorverbrauch für die Prophylaxe im Median 199 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 126-301 I.E./kg Körpergewicht) pro Kind. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Produkt der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit ca. 373 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als während der Studie.

Historischer Vergleich

Der monatliche Faktorverbrauch in der Studie von Solano Trujillo et al. wird für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Immunine auf 244-391 I.E./kg Körpergewicht pro Patient geschätzt. In der Studie von Monahan et al. lag der Faktorverbrauch bei ein- bis zweimal wöchentlicher Gabe von Nonacog alfa schätzungsweise bei 183-757 I.E./kg Körpergewicht. Auf Basis der Publikation von Urasinski et al. ist für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Nonacog gamma in ihrer Studie ein medianer monatlicher Faktorverbrauch von 348-696 I.E./kg Körpergewicht pro Patient anzunehmen.

Der mediane Verbrauch pro Patient in der Studie CSL654_3002 (199 I.E./kg Körpergewicht) liegt erheblich unterhalb der für Nonacog gamma geschätzten Verbrauchsspannen. Auch gegenüber Nonacog alfa und Immunine zeigten sich für Albutrepenonacog alfa hinsichtlich des monatlichen Faktorverbrauchs sichtliche Vorteile.

Pharmakokinetik

Die Kinder in der Studie CSL654_3002 erhielten zur PK-Untersuchung eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa. Die mittlere Wiederfindungsrate lag bei 1,01 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Es ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 64,9 Stunden und eine mittlere AUC_{0-t} von 3.483 Stunden*I.E./dl.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich wurde jeweils eine Studie mit Immunine, Nonacog gamma und Nonacog alfa herangezogen. Tabelle 4-7 zeigt die beschriebenen PK-Parameter.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung – Zentrale PK-Parameter (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Dosis / Körpergewicht	IR [(I.E./ml)/(I.E./kg)] Mittel	t _{1/2} [h] Mittel	AUC _{0-t} [h*I.E./dl] Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	13	50 I.E./kg	1,01	64,9	3.483
Immunine	Solano Trujillo et al.	4	k. A.	0,91	k. A.	k. A.
Nonacog alfa	Monahan et al. ^b	20	75 I.E./kg	0,58 ^a	10,9	435
Nonacog gamma	Urasinski et al.	23	75±5 I.E./kg	0,67	25,3	1.068

a: N=22
b: Studie enthält ausschließlich Kinder <6 Jahre.
Abkürzungen: AUC_{0-t}: Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: keine Angabe; PK: Pharmakokinetik; t_{1/2}: Halbwertszeit

Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten sind länger als die der anderen FIX-Produkte, insbesondere als die der anderen rekombinanten Produkte (Nonacog alfa und Nonacog gamma). Trotz niedrigerer Dosen wurden in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Mittel deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs erreicht als in den Studien mit den anderen FIX-Produkten. Insbesondere zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa eine 6,0-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog alfa und eine 2,6-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog gamma.

Behandlung von Blutungen

Bei den Kindern in der Studie CSL654_3002 konnten 97% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden konnten. Für 89% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich.

Historischer Vergleich

In der Studie von Monahan et al. konnten 89% der aufgetretenen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa behandelt werden. Urasinski et al. geben ebenfalls an, dass in

ihrer Studie 89% der Blutungen eine oder zwei Infusionen Nonacog gamma erforderten; 58% der Blutungen erforderten nur eine Infusion.

Im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma konnte in der Studie CSL654_3002 mit Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil der Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei den Kindern im Alter von vier bis sieben Jahren nahm die Beeinträchtigung der Lebensqualität (*Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire*, Haemo-QoL, Transformierter Scale Score) zwischen Beginn und Ende der Studie im Mittel (Standardabweichung, SD) um 3,0 (15,3) Prozentpunkte zu. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 23,1 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 25,0 Prozentpunkten. Insgesamt deutet dies auf keine nennenswerte Veränderung der Lebensqualität hin.

Bei Kindern im Alter von acht bis zwölf Jahren nahm die Beeinträchtigung der Lebensqualität (Haemo-QoL, Transformierter Scale Score) im Mittel (SD) um 7,3 (7,1) Prozentpunkte ab. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 18,6 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 1,8 Prozentpunkten. Die Ergebnisse deuten tendenziell auf eine Verbesserung der Lebensqualität im Studienzeitraum hin.

Historischer Vergleich

Es liegen aus den Studien zu anderen FIX-Produkten keine Ergebnisse zu Lebensqualität bei Kindern <12 Jahre vor.

Unerwünschte Ereignisse

Während der Teilnahme an Studie CSL654_3002 berichteten insgesamt 96,3% der Patienten UE, die alle nicht therapieassoziiert waren. Fünf Patienten (15%) zeigten SUE (Arthralgie, Fraktur des Unterarms, Leistenschmerzen, Kopfverletzung, Zungenverletzung). Behandlungsabbrüche infolge von UE gab es nicht. Somit erwies sich Albutrepenonacog alfa bei Kindern <12 Jahre als sicher und gut verträglich.

Historischer Vergleich

Angaben zu Gesamtzahl der Patienten mit UE oder zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten, machen weder Monahan et al. noch Urasinski et al. Den Anteil der Patienten mit therapieassoziierten UE beziffern Monahan et al. in ihrer Studie zu Nonacog alfa mit 8%; in der Studie von Urasinski et al. zu Nonacog gamma traten keine entsprechenden Ereignisse auf. In der Publikation von Monahan et al. gibt es keine Angaben zu SUE; in der Studie von Urasinski zeigten 13% der Patienten SUE. In beiden Studien zeigte ein Patient (4%) eine Infektion an der Kathetereinstichstelle. Monahan et al. berichten, dass es keine Thrombosen und Urasinski et al., dass es keine thrombotischen Ereignisse in ihrer jeweiligen Studie gab.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar.

Hemmkörper und Antikörper

In der Studie CSL654_3002 traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf. Es ist zu beachten, dass an der Studie ausschließlich vorbehandelte Patienten teilnahmen.

Historischer Vergleich

Auch in der Studie von Monahan et al. zu Nonacog alfa und der Studie von Urasinski et al. zu Nonacog gamma traten keine Hemmkörper in vorbehandelten Patienten auf.

Auf Basis der berichteten Angaben können keine relevanten Unterschiede zu Albutrepenonacog alfa festgestellt werden.

Mortalität

Sowohl in Studie der CSL654_3002 als auch in der Extensionsstudie CSL654_3003 verstarben keine Patienten.

Historischer Vergleich

Monahan et al. und Urasinski et al. berichten, dass in ihren Studien keine Todesfälle auftraten. Weitere Ergebnisse zur Mortalität liegen in den Studien innerhalb der Patientenpopulation <12 Jahre nicht vor. Somit unterscheiden sich die Ergebnisse nicht zu denen für Albutrepenonacog alfa.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ein langwirksames, rekombinantes FIX-Präparat mit einem günstigen Sicherheitsprofil und einer sehr guten Wirksamkeit. Die Verlängerung der Halbwertszeit durch die genetische Fusion mit rekombinantem Albumin ist sehr gut verträglich und weist ein niedriges immunogenes Potential auf. Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ausgewiesen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Für solche Arzneimittel gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, es gilt hier auf Basis der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wird gemäß den Vorgaben der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) auf Ebene der Endpunkte und in der Gesamtschau vorgenommen. Die Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa wurden nicht-vergleichend durchgeführt, wodurch sich keine Vergleichstherapie auf Basis der Zulassungsstudien benennen lässt. Angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungsstudien wird daher im vorliegenden Dossier die verfügbare Evidenz zu Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) mit Hilfe eines historischen Vergleichs in Relation zu den zurzeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet dargestellt.

Die **annualisierten Blutungsraten** spiegeln die Wirksamkeit einer FIX-Substitutionstherapie wider und sind für Hämophilie B-Patienten relevant, da sie unmittelbar von ihm erfahren werden und eine entsprechende Behandlung erfordern. Aufgrund der Ergebnisse ergeben sich für Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahren eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutreponacog alfa (IDELVION[®]) für diesen Endpunkt bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ≥ 12 Jahren sowohl in der Prophylaxe als auch bei der Bedarfsbehandlung als **beträchtlich** eingestuft. Bei Kindern < 12 Jahren ergibt sich eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung unbekanntes Ausmaßes. Der Zusatznutzen von Albutreponacog alfa (IDELVION[®]) wird für diesen Endpunkt bei Kindern < 12 Jahren in der Prophylaxe als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Der **Faktorverbrauch** steht in direktem Zusammenhang mit den Behandlungsintervallen und ist somit im Rahmen der Therapie für die Patienten ein relevanter Aspekt. Für die Patienten unter Albutreponacog alfa (IDELVION[®]) lässt sich für diesen Endpunkt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung zeigen. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutreponacog alfa (IDELVION[®]) für alle berichteten Patientenpopulationen für diesen Endpunkt als **beträchtlich** eingestuft.

Im Rahmen der **Pharmakokinetik** wurden unter anderem die Wiederfindungsrate und die Halbwertszeit erfasst. Die hohen Wiederfindungsraten und die verlängerte Halbwertszeit zeigen, dass Albutreponacog alfa (IDELVION[®]) länger im Körper verbleibt, wodurch eine reduzierte Applikationsfrequenz ohne Einbußen bei der Wirksamkeit ermöglicht wird. Im historischen Vergleich zeigte sich für Albutreponacog alfa bei allen genannten Parametern und auch in allen Altersgruppen ein deutlicher Vorteil gegenüber den in der als relevant identifizierten Literatur beschriebenen Ergebnissen für andere FIX-Produkte. Für die Patienten ergibt sich unter Albutreponacog alfa eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutreponacog alfa (IDELVION[®]) für den Endpunkt Pharmakokinetik für alle berichteten Patientenpopulationen als **beträchtlich** eingestuft.

Die **Behandlung von Blutungen** ist ein elementares Ziel bei der Therapie von Hämophilie B. Es ergibt sich für die Patienten unter Albutreponacog alfa (IDELVION[®]) eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutreponacog alfa (IDELVION[®]) für diesen Endpunkt für alle berichteten Patientenpopulationen als **gering** eingestuft.

Albutreponacog alfa wies in den hier dargestellten Studien ein gutes Verträglichkeitsprofil sowie ein geringes Potenzial für immunogene Reaktionen auf. Bezüglich der weiteren im

vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der relevanten Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern und Mortalität ist auf Grundlage der verfügbaren Evidenz jedoch keine Über- oder Unterlegenheit von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) gegenüber anderen FIX-Produkten festzustellen. Dennoch zeigen die Ergebnisse des Markov Modells, dass aufgrund der niedrigeren Blutungsraten unter Albutrepenonacog alfa durchaus relevante Auswirkungen auf die Mortalität zu erwarten sind. Insgesamt wird für die genannten Endpunkte jedoch **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Eine Zusammenfassung der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens in Bezug auf die einzelnen Endpunkte ist in Tabelle 4-94 dargestellt.

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wurde die bestverfügbare Evidenz in Form der Zulassungsstudien sowie eines deskriptiven historischen Vergleichs zu anderen FIX-Produkten dargelegt und für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen. Unter Berücksichtigung der Zulassung von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und auf Basis der verfügbaren Evidenz im Vergleich zu alternativen Therapieregimen bei Hämophilie B lässt sich in der Gesamtschau ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten. Eine weitere Einschätzung ist aufgrund der Datenlage in der vorliegenden Indikation schwierig. Sowohl plasmatische als auch rekombinante Blutgerinnungsfaktorkonzentrate haben eine begrenzte Halbwertszeit, und müssen bei prophylaktischer Therapie meist mehrmals pro Woche intravenös injiziert werden. Mehrmals wöchentliche Applikationen sind nicht nur zeitaufwendig und dadurch eine Herausforderung für den Patienten, die Betreuer bzw. die Eltern betroffener Kinder, sie bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Gerade Kinder empfinden die für die Behandlung erforderlichen Injektionen meist als sehr schmerzhaft. Albutrepenonacog alfa ermöglicht als erstes langwirksames FIX-Produkt längere Dosierungsintervalle von bis zu 14 Tagen bei guter Wirksamkeit und Sicherheit. Die Reduktion der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion sowie die Reduktion der erforderlichen Injektionen um mindestens 50% wirken sich, in Anbetracht der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie und den mit der Behandlung verbundenen Belastungen und Nebenwirkungen, positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Aus den hier genannten Gründen ist das Ausmaß des Zusatznutzens mindestens als **beträchtlich** einzuschätzen.

Die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B-Patienten aller Altersgruppen erfolgt durch eine Substitutionstherapie mit FIX-Produkten, unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wird daher für die gesamte Patientengruppe der substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten beansprucht. In der Zusammenschau kann die in diesem Dossier dargestellte Studienpopulation zu Albutrepenonacog alfa hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

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).

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.

IDELVION[®] (Wirkstoff: rekombinantes Fusionsprotein aus FIX und Albumin (rIX-FP); internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa) ist angezeigt zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Blutgerinnungsfaktor IX-Mangel) und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird das zbAM im vorliegenden Dossier mit dem internationalen Freinamen und/oder dem Handelsnamen angegeben.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ausgewiesen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Für solche Arzneimittel gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)). Die Anforderungen an das Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden sehen allerdings vor, dass das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten ist und Patientengruppen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu benennen sind.

Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V basiert auf der arzneimittelrechtlichen Zulassung, den behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und auf der Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen

Leiden unterhalb einer Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro gilt weiterhin, dass für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Vergleichstherapie heranzuziehen ist, gegen die das neue Arzneimittel in den Zulassungsstudien verglichen wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der Studien, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegen.

Das Studienkonzept für Albutrepenonacog alfa erfüllt die, in der Leitlinie zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene FIX-Produkte festgelegten, Anforderungen der EMA an neue Gerinnungsprodukte (European Medicines Agency, 2015a). Gemäß dieser Leitlinie wurden in die Studien mit Albutrepenonacog alfa Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer FIX-Restaktivität von bis zu 2% eingeschlossen. Generell wird eine prophylaktische Therapie für Patienten mit einer FIX-Restaktivität von $\leq 1\%$ empfohlen. Gemäß Leitlinie der Bundesärztekammer ist eine Indikation zur prophylaktischen Therapie jedoch auch bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit einer FIX-Restaktivität $>1\%$ abhängig von der klinischen Symptomatik, also der Blutungshäufigkeit, gegeben (Bundesärztekammer, 2014). So ist die jährliche Anzahl an Gelenkblutungen bei Hämophilie-Patienten mit einer FIX-Restaktivität unter 1% im Mittel nur leicht höher als bei Hämophilie-Patienten mit einer FIX-Restaktivität von 1-2% (Den Uijl et al., 2011). Bei vielen Hämophilie B-Patienten mit einer FIX-Restaktivität zwischen 1% und 2% ist von ähnlich vielen Gelenkblutungen und einer ähnlichen klinischen Symptomatik auszugehen wie bei Patienten mit einer schweren Hämophilie B mit einer FIX-Restaktivität von $<1\%$ (Den Uijl et al., 2011; Fischer, 2012). Der mit den Vorgaben der EMA konforme Einschluss von Patienten mit einer FIX-Restaktivität von 1-2% rechtfertigt somit ebenfalls eine Langzeitprophylaxe gemäß der oben genannten Leitlinie der Bundesärztekammer.

Die Leitlinie der EMA fordert weder explizit noch implizit den Vergleich zu einem anderen FIX-Produkt; dadurch wird vor allem auch der geringen Verfügbarkeit an für die Studienteilnahme geeigneten Patienten Rechnung getragen. Die Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa wurden nicht-vergleichend durchgeführt. Aufgrund des nicht-kontrollierten Studiendesigns lässt sich keine Vergleichstherapie auf Basis der Zulassungsstudien benennen. Angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungsstudien wird die verfügbare Evidenz zu Albutrepenonacog alfa mit Hilfe eines historischen Vergleichs in Relation zu den zurzeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet dargestellt.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher erläutert.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zbAM (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

Für Albutrepenonacog alfa, als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Umsatz die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro nicht überschreitet, gilt nach der Modifizierung des Verfahrens der Nutzenbewertung solcher Arzneimittel darüber hinaus folgende Basis für den Einschluss von Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung vom 15. März 2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012)):

- Es erfolgt keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens.
- Das Ausmaß des Zusatznutzens wird ausschließlich auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nutzendossiers sowie auf der Grundlage der Zulassungsunterlagen und der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Albutrepenonacog alfa ist zugelassen für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler FIX-Mangel). Die Zulassung umfasst Patienten aller Altersgruppen.

Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns der Zulassungsstudien wird im vorliegenden Dossier der Nutzen von Albutrepenonacog alfa im Kontext anderer Therapieoptionen im Indikationsgebiet mit Hilfe eines historischen Vergleichs mit klinischen

Daten zu rekombinanten oder plasmatischen FIX-Produkten dargestellt. Für diesen „naiven“ indirekten Vergleich werden Studien zu in Deutschland zugelassenen rekombinanten oder plasmatischen FIX-Produkten identifiziert und selektiert, die im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa (vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B, d. h. FIX-Restaktivität $\leq 2\%$) hinreichend ähnlich sind.

Intervention

Eingeschlossen werden sämtliche Studien, in denen das zbAM, Albutrepenonacog alfa, bzw. andere rekombinante oder plasmatische FIX-Produkte, gemäß der jeweiligen Fachinformation verabreicht wurden. Um den Vorgaben der AM-NutzenV, § 6, Abs. 2 Rechnung zu tragen, werden bei der Suche nach Studien zu anderen FIX-Produkten lediglich solche Interventionen mit eingeschlossen, die aktuell auch in Deutschland eine Zulassung für das Anwendungsgebiet besitzen.

Vergleichstherapie

Gemäß Beschluss des G-BA vom 15. März 2012 wird für die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen mit einem Umsatz von weniger als 50 Millionen Euro keine zVT festgelegt. Als Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist der Komparator der Zulassungsstudie(n) heranzuziehen. Da im Fall von Albutrepenonacog alfa die zulassungsrelevanten Studien nicht-kontrollierte Studien sind, ergibt sich keine zVT für die Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa. Bei der Selektion relevanter Studien zu Albutrepenonacog alfa wird daher keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie gemacht.

CSL Behring ist angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungsstudien bemüht, die Evidenz zu Albutrepenonacog alfa in Relation zu den zurzeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet darzustellen und führt zu diesem Zweck einen historischen Vergleich durch. Für diesen „naiven“ indirekten Vergleich werden Studien zu rekombinanten oder plasmatischen FIX-Produkten identifiziert und selektiert, die im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassungsstudien (vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B, d. h. FIX-Restaktivität $\leq 2\%$) hinreichend ähnlich sind. Diese Vorgehensweise steht auch im Einklang mit dem Ergebnis des am 10. April 2014 stattgefundenen Beratungsgesprächs zur Frühen Nutzenbewertung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b), in dem der G-BA hinsichtlich der zVT für die Bewertung von Albutrepenonacog alfa Folgendes mitgeteilt hat: „Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zVT bestimmt: Die zVT für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate.“ Laut Angaben des G-BA waren zum Zeitpunkt der Beratung „in Deutschland verschiedene plasmatische Präparate und ein rekombinant hergestelltes Präparat zugelassen“. Auf diese konzentrieren sich die systematischen Recherchen mittels einer separaten Suche nach Studien, in denen diese Produkte als Intervention in der Monotherapie untersucht wurden. Die Anwendung von Kombipräparaten, welche neben FIX auch noch andere Gerinnungsfaktoren enthalten (sogenannte Prothrombinkomplex-Präparate) wird von den Leitlinien nicht unterstützt (World Federation

of Hemophilia, 2012; Srivastava et al., 2013); diese werden somit nicht berücksichtigt. Da zu Albutreponacog alfa selbst lediglich nicht-kontrollierte Zulassungsstudien vorliegen wurde hinsichtlich der Vergleichstherapie der zu identifizierenden Studien für den historischen Vergleich ebenfalls keine Einschränkung vorgenommen.

Endpunkte

Die Spezifizierungen in der vorliegenden Dossiervorlage (vgl. Abschnitt 4.2.1) stellen klar, dass alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte einzuschließen sind, unabhängig von ihrer tatsächlichen Umsetzung in den relevanten Studien des Herstellers. In der AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) ist festgelegt, dass vor allem Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität als für die Nutzenbewertung relevant gelten. Zudem gehören auch Endpunkte aus der Kategorie „Sicherheit“ zu diesen (z. B. unerwünschte Ereignisse). CSL Behring erfüllt diese Vorgaben und schließt in seinen Einschlusskriterien nur solche Studien von der Bewertung aus, die keinen Endpunkt aus den genannten Kategorien berichten.

Studientyp

Bei Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Leiden, die unter der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro bleiben, ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie(n) zu bestimmen. Das Entwicklungsprogramm für Albutreponacog alfa wurde in Übereinstimmung mit den Anforderungen der EMA-Leitlinie für neue FIX-Präparate durchgeführt (European Medicines Agency, 2015a). Diese sieht in Anbetracht der geringen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet ein kontrolliertes Studiendesign nicht zwingend vor. Grundlage der Zulassungsentscheidung waren die Studien CSL654_3001 (jugendliche und erwachsene Hämophilie B-Patienten) und CSL654_3002 (pädiatrische Hämophilie B-Patienten), unterstützt durch Daten aus der Studie CSL654_2004 und der Studie CSL654_3003.

Grundsätzlich sind randomisierte kontrollierte Studien, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Auch bei seltenen Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (IQWiG, 2014). Anforderungen der EMA bezüglich der zur Zulassung von neuen rekombinanten beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-Präparaten einzureichenden Studiendaten sehen den Einbezug von RCT-Daten jedoch nicht vor.

Um die Basis der Zulassungsentscheidung entsprechend abzudecken, werden die Selektionskriterien hinsichtlich des Studientyps breiter gefasst, und es werden neben (randomisierten) prospektiv geplanten vergleichenden Studien auch nicht-vergleichende prospektive Interventionsstudien eingeschlossen.

Studiendauer

Bei der Hämophilie B handelt es sich um eine genetisch bedingte Störung der Blutgerinnungskaskade. Eine ursächliche Therapie der Hämophilie B ist derzeit nicht verfügbar, d. h. Patienten, für die die Behandlung mit Albutrepenonacog alfa infrage kommt, sind lebenslang auf die Substitution mit einem FIX-Produkt angewiesen.

Die Leitlinien der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für neue rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-Präparate fordern eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz, um die klinische Wirksamkeit einer Langzeitprophylaxe sicher beurteilen zu können (European Medicines Agency, 2015a; European Medicines Agency, 2015b). Eine Mindeststudiendauer (d. h. geplante Beobachtungsdauer pro Patient) von 6 Monaten erscheint daher angemessen.

Publikationstyp

Grundsätzlich ist jede Publikation für das Heranziehen im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet, die relevante Studienresultate aus erster Hand enthält. Conference Abstracts, Reviews und andere Übersichtsartikel berichten in der Regel Daten lediglich aus zweiter Hand und werden daher nicht berücksichtigt. Registereinträge wurden in erster Linie zur Beurteilung der prinzipiellen Eignung der darin beschriebenen Studie für die Nutzenbewertung evaluiert. Sofern es sich allerdings um Studien zur zVT handelte, wurden auch geeignete Studien ausgeschlossen, falls der jeweilige Registereintrag zum Zeitpunkt der Evaluierung keine verwertbaren Studiendaten enthielt.

Publikationssprache

Es ist nicht anzunehmen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studienergebnisse in einer anderen Sprache als Englisch oder Deutsch veröffentlicht wurden. Dem entsprechend wurden die Recherchen in dieser Hinsicht mittels Einschlusskriterium auf diese beiden Publikationssprachen eingeschränkt.

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist den folgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten mit Hämophilie B	1	Patienten mit: - Hämophilie A - Andere Erkrankungen	1
Intervention	Behandlung mit Albutrepenonacog alfa nach den Vorgaben der Fachinformation	2	Behandlung mit abweichender Therapie	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt werden berichtet (Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse)	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	Mindestens prospektive Studien	5	Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, in-vitro-Studien	5
Studiendauer	Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie ≥ 6 Monate	6	Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern unter 6 Monaten	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse.	7
Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	8	Andere Sprachen	8

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu in Deutschland zugelassenen anderen FIX-Produkten

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B (Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $\leq 2\%$)	1	- Unvorbehandelte Patienten Patienten mit: - Hämophilie A - Hämophilie B mit Blutgerinnungsfaktor IX-Restaktivität $> 2\%$ - anderen Erkrankungen	1
Intervention	Behandlung mit einem aktuell in Deutschland für die Behandlung der Hämophilie B zugelassenen rekombinanten oder plasmatischen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkt in Monotherapie (außer Albutrepenonacog alfa)	2	Behandlung mit abweichender Therapie	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt werden berichtet (Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse)	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	Mindestens prospektive Studien	5	Case Reports, retrospektiv angelegte Studien, Tiermodelle, in-vitro-Studien	5
Studiendauer	Behandlungsdauer der Patienten innerhalb der Studie ≥ 6 Monate	6	Studien mit patientenindividuellen Behandlungsdauern unter 6 Monaten	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen; Conference Abstracts; Registereinträge ohne Ergebnisse.	7
Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	8	Andere Sprachen	8

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 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.

Gemäß den Vorgaben wurde die bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Dabei zielte die bibliografische Literaturrecherche primär darauf ab, einerseits

alle Publikationen zum Studienprogramm von Albutrepenonacog alfa im Anwendungsgebiet zu erfassen und andererseits auch alle relevanten Publikationen zu Studien geeigneter Evidenzqualität zu anderen in Deutschland zugelassenen FIX-Produkten zu identifizieren, deren Daten zur Erstellung einer historischen Vergleichsgruppe im Sinne des Nutzenvergleichs geeignet sind. Für jede Datenbank wurde hierfür eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet.

Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert. Dabei wurde die Suche so sensitiv wie möglich gehalten. So wurden keinerlei Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache in die Suchstrategien einbezogen. Auch auf Filter zum Studientyp wurde generell verzichtet; allerdings wurden bei der Suche zur Vergleichsgruppe Publikationen, die bereits in den bibliografischen Angaben als „Publikationstyp=Review“ deklariert sind, durch den Suchalgorithmus ausgeschlossen. Die Suchen wurden am 21. März 2016 durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 Recherche erfolgte gemäß den Vorgaben in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNetBund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Auch hier wurden separate Recherchen nach dem zbAM Albutrepenonacog alfa und zu anderen in Deutschland zugelassenen FIX-Produkten durchgeführt. Um die Sensitivität der Suchen so hoch wie möglich zu halten, wurden die Schlagwörter auf der Seite des zbAM auf den Wirkstoffnamen bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Auf Seite der Studien für den historischen Vergleich wurde lediglich nach Begriffen zum Anwendungsgebiet gesucht und alle weiteren Einschränkungen erst durch Anwendung der Ein-/Ausschlusskriterien im Zuge des Selektionsprozesses zur Anwendung gebracht. Die jeweiligen Suchstrategien und die resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suchen in den Studienregistern erfolgten am 31. März 2016.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Liste der Treffer wurde auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien (Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potenziell relevanten Studien wurden auf die gleiche Weise erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden reviewenden Personen wurden diskutiert und im Konsens bzw. unter Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen nicht gefordert (5. Kapitel § 12 Nr. 1 der Verfo in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Abs. 4 Verfo und § 5 Abs. 6 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a)). Der Zusatznutzen von solchen Arzneimitteln gilt als belegt.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass für die Zulassung von Blutgerinnungsfaktor-Präparaten die Durchführung von vergleichenden Studien nicht erforderlich ist. Die EMA begründet das Fehlen dieser Anforderung in ihren Guidelines zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus Humanplasma gewonnene FIX-Präparate, die hinsichtlich der Zahl der einzuschließenden Patienten, der sequenziell zu untersuchenden Patientenkollektive unterschiedlichen Risikoprofils und der zu berichtenden Endpunkte sehr konkrete Vorgaben machen, mit der geringen Verfügbarkeit von Studienteilnehmern in dieser seltenen Erkrankung.

Somit handelt es sich bei der Evidenz zu FIX-Präparaten nahezu ausnahmslos um nicht-vergleichende Studien. Kriterien, die üblicherweise zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise herangezogen werden, sind hier nicht anwendbar. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage wird daher verzichtet. Entsprechende Tabellen werden mit dem Hinweis „nicht zutreffend“ versehen.

Die pivotalen Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden in Übereinstimmung mit den Maßgaben der EMA Guideline durchgeführt. Ergebnisse zu diesen Studien wurden aus den entsprechenden Studienberichten extrahiert. Nachweise zu anderen Blutgerinnungsfaktor-Präparaten stammen aus Publikationen oder aus Registereinträgen.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Generell folgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien den Anforderungen des CONSORT-Statements, also den Berichtsstandards für RCT. Keiner der für nicht-randomisierte und epidemiologische Studien empfohlenen Berichtsstandards TREND oder STROBE lässt sich vollständig für die Darstellung der für neue Blutgerinnungsfaktor-Präparate üblichen Studien anwenden. Das CONSORT-Statement erscheint – obgleich für einige Charakteristika nicht zutreffend – im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung am besten geeignet für die tabellarische Beschreibung der Studien. Bei der Beschreibung der nicht-vergleichenden Studien im Text ist man jedoch darum bemüht, sowohl dem CONSORT- als auch dem TREND-Statement (item 1 bis 11) soweit wie möglich gerecht zu werden. Für alle Studien werden die CONSORT Items 2b bis 14 in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

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)

² 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.

³ 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.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt. Dabei wird innerhalb der Studien die Differenzierung zwischen einer prophylaktischen Behandlung und einer Bedarfsbehandlung beibehalten.

Im vorliegenden Dossier werden, soweit in den als relevant identifizierten Quellen berichtet, die folgenden Patientencharakteristika berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie (weiß/asiatisch/andere)
- Vorbehandlung
- Anzahl der Blutungen in letzten 12 Monaten (gesamt/spontan/traumatisch)
- Expositionstage
- FIX-Gesamtverbrauch während der vorangegangenen prophylaktischen Behandlung
- FIX-Aktivität gemäß Einschlusskriterien

Zusätzlich zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird für jede Studie neben der Anzahl der eingeschlossenen Patienten auch die Anzahl der behandelten Patienten, die Anzahl der Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch sowie die durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten zusammenfassend dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen werden, soweit in den als relevant identifizierten Quellen berichtet, für die Beschreibung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa herangezogen:

- Morbidität
 - Annualisierte Blutungsrate (Spontanblutungsrate, Gesamtblutungsrate)
 - Faktorverbrauch in der Prophylaxe
 - Pharmakokinetik
 - Behandlung von Blutungen

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit
 - UE:
 - Alle UE
 - Behandlungsassoziierte UE
 - UE, die zum Behandlungsabbruch führten
 - SUE
 - Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen
 - Infektionen an der Kathetereinstichstelle
 - Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern
- Mortalität

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

Annualisierte Blutungsrate

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

Die unmittelbare klinische Relevanz des Endpunktes ergibt sich auch aus den Empfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien, die ausnahmslos die **Verhinderung** und **Behandlung** von durch das Fehlen eines Gerinnungsfaktors verursachten Blutungen an erster Stelle der therapeutischen Ziele der Hämophilie-Therapie nennen (World Federation of Hemophilia, 2012; Srivastava et al., 2013; Bundesärztekammer, 2014).

Auftretende Blutungsereignisse sind langfristig mit der Gefahr für eine irreversible Schädigung von Gelenken (z. B. Ausbildung von behandlungsbedürftigen Hämarthrosen), Geweben und/oder Organen verbunden. Da dies immer auch mit akuten Symptomatiken und unter Umständen mit Komplikationen wie Schmerzen und Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke/Gewebe einhergeht, ist die direkte Patientenrelevanz einer möglichen Reduktion von Anzahl bzw. Schwere von Blutungsepisoden auch unmittelbar ersichtlich. Neben Gelenkeinnblutungen stellen vor allem Blutungen im Schädel für den Patienten eine Gefahr da. Diese sogenannten intrakraniellen Blutungen (intracranial hemorrhage, ICH) treten bei Hämophilie-Patienten gehäuft auf (Li-McLeod et al., 2013). In einer aktuellen nicht-interventionellen Studie mit Hämophilie B-Patienten wurde gezeigt, dass auch unter der prophylaktischen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor-Produkten das ICH-Risiko hoch ist (CSL Behring, 2015c). Zu den typischen Symptomen der ICH zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit und erhöhter Blutdruck (Magistris et al., 2013). Zudem kann ICH mit neurokognitiven Störungen und einer verminderten Lebensqualität einhergehen (Zanon et al., 2014; Morales et al., 2015). Neben den hier genannten klinischen Symptomen der ICH, sind ICH zudem mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (Godoy et al., 2006). Das Auftreten von Blutungen wird also direkt vom Patienten wahrgenommen und ist demnach patientenrelevant.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

Eine dauerhafte Substitution mit dem fehlenden oder reduzierten Blutgerinnungsfaktor zur prophylaktischen Vorbeugung von spontanen Blutungsereignissen wird von den Leitlinien insbesondere für Kinder sowie für Jugendliche und Erwachsene mit schwerer Hämophilie empfohlen (Bundesärztekammer, 2014). Die Verabreichung des Blutgerinnungsfaktor-Produktes erfolgt intravenös und muss, aufgrund der kurzen Halbwertszeit der verfügbaren Produkte, in der Regel mehrmals wöchentlich erfolgen. Die dauerhafte und regelmäßige Notwendigkeit dieser Infusionen sind belastend für die Betroffenen und haben einen negativen Einfluss auf deren Lebensqualität. Regelmäßige Infusionen sind nicht nur zeitaufwendig und dadurch eine Herausforderung für den Patienten, die Betreuer bzw. die Eltern betroffener Kinder (Hacker et al., 2001), sie bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Gerade Kinder empfinden die Behandlung meist als sehr schmerzhaft. Für die Eltern, die die medizinisch wünschenswerte Dauertherapie zur Vermeidung von Langzeitschäden sicherstellen müssen, geht jede einzelne dieser Infusionen mit erheblichen psychischen Belastungen und einem beträchtlichen Zeitaufwand einher. Generell sind diese mit der Behandlung einhergehenden Belastungen oftmals Grund für die fehlende Therapietreue der Patienten (De Moerloose et al., 2008). Hämophilie-Patienten legen bei der Wahl der Behandlung vor allem Wert auf eine möglichst geringe Anzahl an Infusionen (Furlan et al., 2015). Es wurde zudem gezeigt, dass Betroffene geringfügig häufigere Blutungen bei gleichzeitig reduzierter Applikationsfrequenz in Kauf nehmen würden (Naraine et al., 2002). Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass die Zielgruppe, in der die Prophylaxe am häufigsten zum Einsatz kommt, hauptsächlich aus kleinen Kindern besteht, die die medizinische Notwendigkeit einer für sie äußerst unangenehmen Prozedur rational noch gar nicht erfassen können. Zudem besteht immer die Gefahr von Infektionen an der Kathetereinstichstelle. Eine dokumentierte Verlängerung der notwendigen Intervalle

zwischen den Infusionsbehandlungen und/oder eine Verringerung der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion (und somit eine Verkürzung der Infusionsdauer) bei gleichbleibender Wirksamkeit der Prophylaxe sind somit ebenfalls Zielgrößen, die unmittelbar von den Patienten wahrgenommen werden können und deren Erreichen einen direkten Patientennutzen zur Folge hat.

Pharmakokinetik

Im vorliegenden Dossier werden auch Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Albutrepenonacog alfa bzw. Vergleichsprodukten anhand der eingeschlossenen Studien dargestellt. Pharmakokinetische Parameter werden von der EMA explizit als wichtigste Surrogat-Parameter für die klinische Wirksamkeit von Blutgerinnungsfaktorkonzentraten genannt (European Medicines Agency, 2015a). Blutgerinnungsfaktorkonzentrate variieren unter anderem in der Dauer, in der sie im Blut zirkulieren und dadurch ihre Wirkung erzielen. Je länger der FIX-Plasmaspiegel funktionell hoch gehalten wird, desto länger ist eine wirksame Prävention bzw. Behandlung von Blutungen möglich. Durch die verlängerte Halbwertszeit der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate können längere Dosierungsintervalle ermöglicht werden. Dem Patienten werden dadurch häufigere Injektionen erspart. Wie bereits erläutert, stellen regelmäßige Infusionen eine große psychische Belastung für die Patienten dar. Vor allem für Kinder ist die Behandlung meist sehr schmerzhaft. Ein beträchtlicher Teil des Leidensdrucks auf die Patienten kann demnach als eine direkte Folge der kurzen Halbwertszeit der bislang verfügbaren Faktorprodukte angesehen werden. Die Pharmakokinetik eines Blutgerinnungsfaktorkonzentrates ist demnach ein relevanter Therapieaspekt, der, obwohl nicht direkt für den Patienten erfahrbar, für diesen dennoch von großer Bedeutung ist.

Behandlung von Blutungen

Aus den gleichen Gründen, wie zu den vorhergehenden Endpunkten geschildert, ist auch die Patientenrelevanz einer möglichst erfolgreichen **Behandlung** von aktuell auftretenden Blutungen unmittelbar ersichtlich. Der Erfolg einer Behandlung soll nach Empfehlung der EMA in erster Linie anhand der für die jeweilige Behandlung notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor dokumentiert werden. Darüber hinaus wird eine Dokumentation anhand der Beurteilung des Behandlungserfolgs durch den Patienten selbst bzw. durch den behandelnden Arzt empfohlen (European Medicines Agency, 2015a).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität ist insbesondere bei Erkrankungen, die diese spürbar beeinträchtigen, immer von hoher Relevanz für die Betroffenen. Entsprechend wird in den Leitlinien zur Therapie der Hämophilie neben einer Verringerung von Morbidität und Mortalität auch die Förderung der Lebensqualität auf der physischen und psychosozialen Ebene als zweites wichtiges Ziel einer umfassenden Behandlung formuliert (World Federation of Hemophilia, 2012; Srivastava et al., 2013).

Von den für die Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa herangezogenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde in einer (Studie CSL654_3002) die Lebensqualität

der Studienteilnehmer als Endpunkt dokumentiert. Zur Erhebung der Lebensqualität wurde der Fragebogen Haemo-QoL für Patienten ≥ 4 Jahre herangezogen. Dieser Fragebogen ist international gut etabliert und auch validiert (Riva et al., 2010).

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheit eines neuen Arzneimittels in der bestimmungsgemäßen Anwendung sicherzustellen ist oberstes Gebot bei allen zulassungsrelevanten klinischen Studien und somit von unmittelbarer Patientenrelevanz. Eine detaillierte Erfassung aller unerwünschten Ereignisse erlaubt die Erstellung des Verträglichkeitsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte einer Therapie können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität von Patienten führen und somit zudem auch mit einer Verringerung der Therapietreue einhergehen. Sie werden deshalb im Rahmen dieses Dossiers als höchst patientenrelevant angesehen.

Neben der Gesamtrate werden insbesondere Ergebnisse zu folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse aus den als relevant identifizierten Studien zu Albutrepenonacog alfa und zur zVT im vorliegenden Dossier zur Ermittlung des Zusatznutzens herangezogen: alle Unerwünschten Ereignisse, behandlungsassoziierte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle.

Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Das Auftreten von Hemmkörpern (Inhibitoren) stellt eine entscheidende Problematik in der Therapie von Hämophilie B-Erkrankten, vor allem bei nicht-vorbehandelten Patienten, dar. Unter Hemmkörperbildung versteht man die unerwünschte Reaktion des Körpers, Stoffe gegen das substituierte Blutgerinnungsfaktor-Produkt zu bilden und dieses zu inhibieren. Hierdurch wird die Blutstillung und somit die Therapie wesentlich erschwert und besondere Behandlungsstrategien sind von Nöten (AHCDC, 2010).

Das immunogene Potenzial eines Blutgerinnungsfaktor-Produktes kann durch die Ausbildung von Antikörpern gegen den Blutgerinnungsfaktor selbst oder gegen Zellproteine der während des Herstellungsprozesses verwendeten Zelllinien entstehen. Daraus resultiert ein Risiko, schwere Immunreaktionen, bis hin zum anaphylaktischen Schock, zu entwickeln, die die weitere Behandlung mit dem Blutgerinnungsfaktor-Produkt erschweren oder unmöglich machen. Dieses Risiko besteht unabhängig davon, ob die gebildeten Antikörper auch als Hemmkörper fungieren (also das Faktorprodukt funktionell inhibieren) oder nicht.

Zwischen beiden Möglichkeiten existiert ein breites Überschneidungsfeld; daher werden die Ereignisse aus den als relevant identifizierten Studien zu Albutrepenonacog alfa und zur zVT im vorliegenden Dossier gemeinsam unter einem Endpunkt berichtet. Die unmittelbare Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist ersichtlich, da nur mittels wirksamer und optimal anwendbarer Blutgerinnungsfaktor-Produkte das primäre Ziel der Hämophilie-Behandlung erreicht werden kann.

Mortalität

Das Auftreten von Todesfällen ist ein unbestreitbar patientenrelevanter und auch objektiv beurteilbarer Endpunkt, dessen Erfassung in allen klinischen (Zulassungs-)Studien Standard ist (European Parliament and the Council of the European Union, 2001). Wie bereits erwähnt, ist das Risiko eine intrakranielle/intrazerebrale Blutung zu entwickeln, die unmittelbar mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, bei Hämophilie-Patienten deutlich erhöht. Die durch die Behandlung erzielte Reduktion von Blutungen kann dadurch unmittelbar mit einer Verlängerung der Lebenszeit bzw. Verbesserung der Überlebenschancen in Zusammenhang gestellt werden.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, werden keine Effektschätzer berechnet. Dementsprechend erfolgt auch keine meta-analytische Zusammenfassung von Effektschätzern.

Sofern Einzelergebnisse aus mehreren Studien anhand deskriptiver Statistiken zusammengefasst werden, wird das Vorgehen im Ergebnisteil erläutert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen werden, sofern sie im Studienbericht oder anderen Quelldokumenten berichtet wurden, präsentiert.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

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 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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Interaktionstests sind allerdings im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht durchführbar. Eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken ist dementsprechend nicht möglich.

Die in den Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa untersuchten Studienkohorten bilden bereits Subpopulationen gemäß Alter und Schwere der Erkrankung ab, sodass eine weitere Differenzierung nicht notwendig erscheint. Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren wurden im Zulassungsprozess nicht verlangt. Aus methodischer Sicht sind die Seltenheit der Erkrankung und die daraus resultierende geringe Patientenzahl ausschlaggebend dafür, dass auf weitere Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Grundlage der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens sind die Zulassungsstudien. Da den Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa der Kontrollarm fehlt, lässt sich für die Darstellung des Zusatznutzens keine zVT festlegen. Eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu einer Vergleichstherapie ist somit nicht vorgeschrieben.

Dennoch ist CSL Behring bemüht, die Evidenz zu Albutrepenonacog alfa in Relation zu den zurzeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet darzustellen und präsentiert einen „naiven“ indirekten Vergleich; ein adjustierter indirekter Vergleich ist aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms unmöglich. CSL Behring ist sich der Limitationen eines solchen Vorgehens bewusst und berücksichtigt diese bei der Interpretation der Ergebnisse.

Die Recherche zu den anderen in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen erfolgt systematisch, replizierbar und umfassend (siehe 4.2.3). Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen wird diskutiert und die Ergebnisse werden deskriptiv nebeneinandergestellt.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

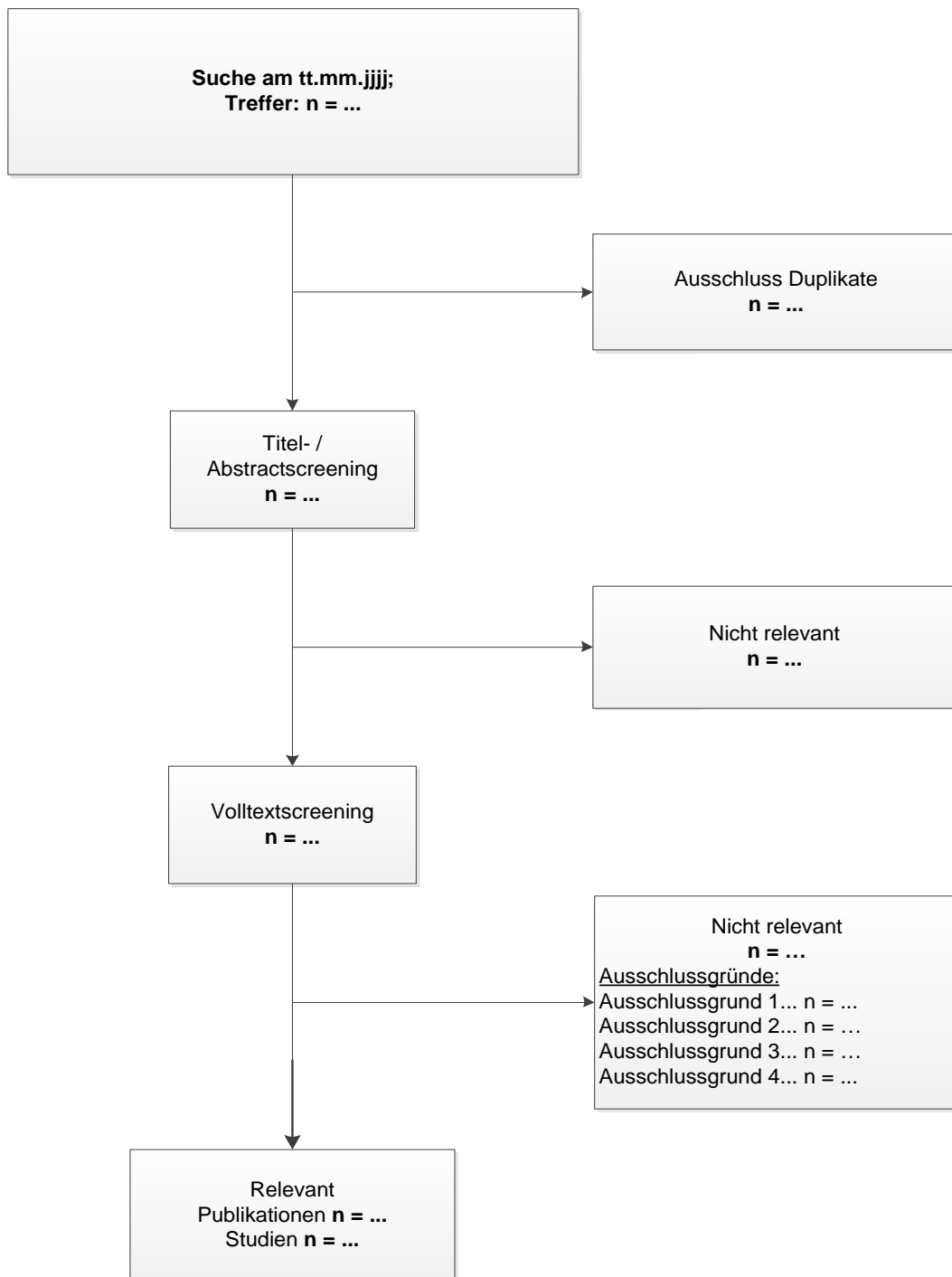


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-10) 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 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 Zwischenzeilen-

überschriften 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 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-15: 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>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CSL654_2001	ja	ja	abgeschlossen	Oktober 2010 bis Juli 2011	Albutrepenonacog alfa (Single arm)
CSL654_2004	ja	ja	abgeschlossen	Juli 2011 bis Juni 2012	Albutrepenonacog alfa <u>Arm 1:</u> Prophylaxe ^a <u>Arm 2:</u> Bedarfsbehandlung
CSL654_3001	ja	ja	abgeschlossen	Februar 2012 bis Juli 2014	Albutrepenonacog alfa <u>Arm 1:</u> Prophylaxe ^a <u>Arm 2:</u> Bedarfsbehandlung, gefolgt von einer Prophylaxe
CSL654_3002	ja	ja	abgeschlossen	Januar 2013 bis Oktober 2014	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe ^a
CSL654_3003	ja	ja	laufend	ca. 36 Monate (geplant)	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe ^a

a: Neben regelmäßigen prophylaktischen Infusionen mit Albutrepenonacog alfa erhielten Patienten in der Prophylaxe bei Bedarf zusätzliche Infusionen mit Albutrepenonacog alfa zur Behandlung auftretender Blutungen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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 4-30 ist der 21.03.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CSL654_2001	Ausschlusskriterium A6: zu kurze individuelle Behandlungsdauer der eingeschlossenen Patienten

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

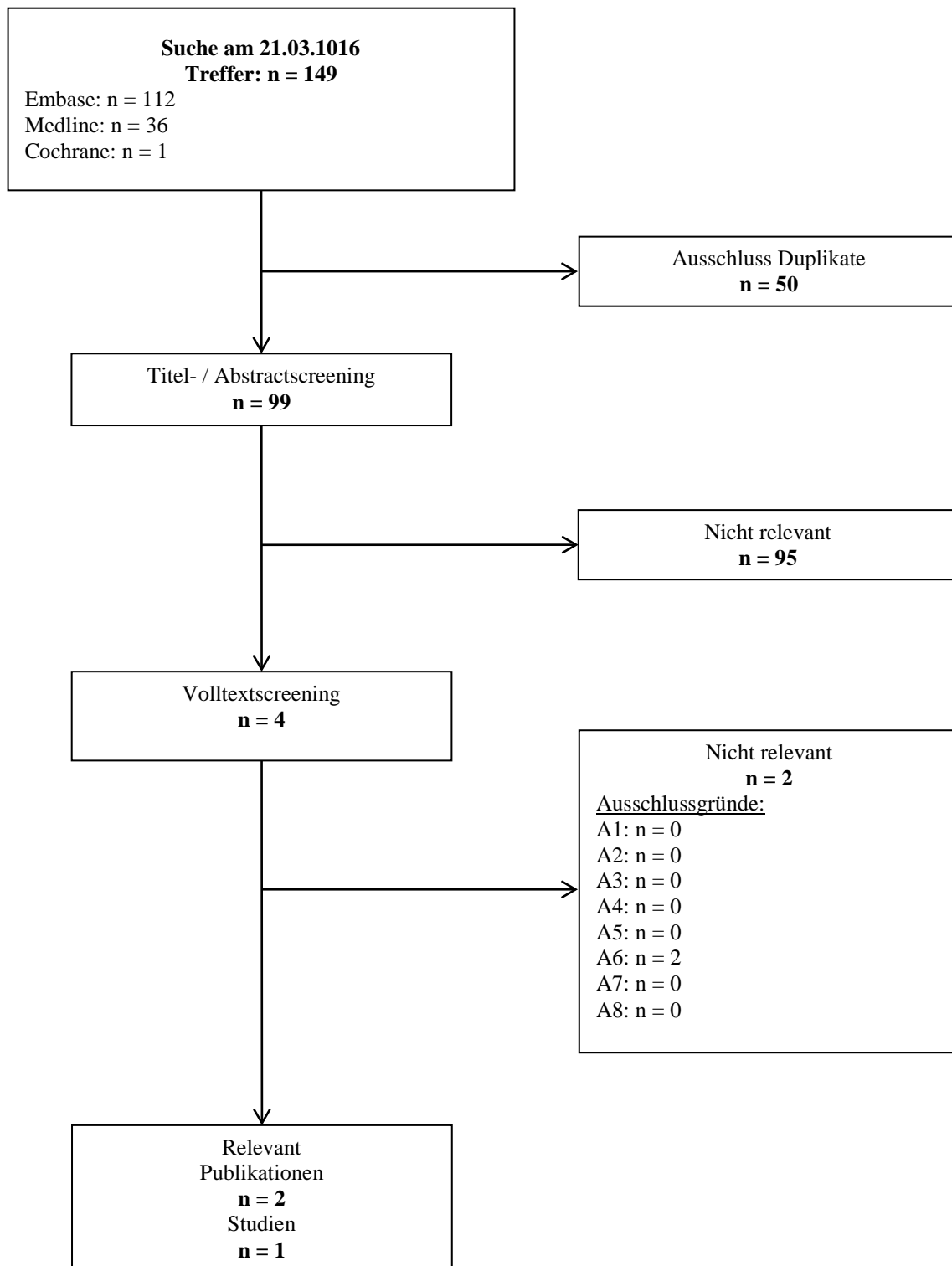


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Albutrepenonacog alfa wurde am 21.03.2016 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 99 Treffer wurden anhand Abstract/Titel gemäß der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden vier Publikationen als potentiell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Zwei Publikationen zur Studie CSL654_2001 wurden ausgeschlossen; als für die Nutzenbewertung relevant wurden hingegen zwei Publikationen zur Studie CSL654_2004 erachtet.

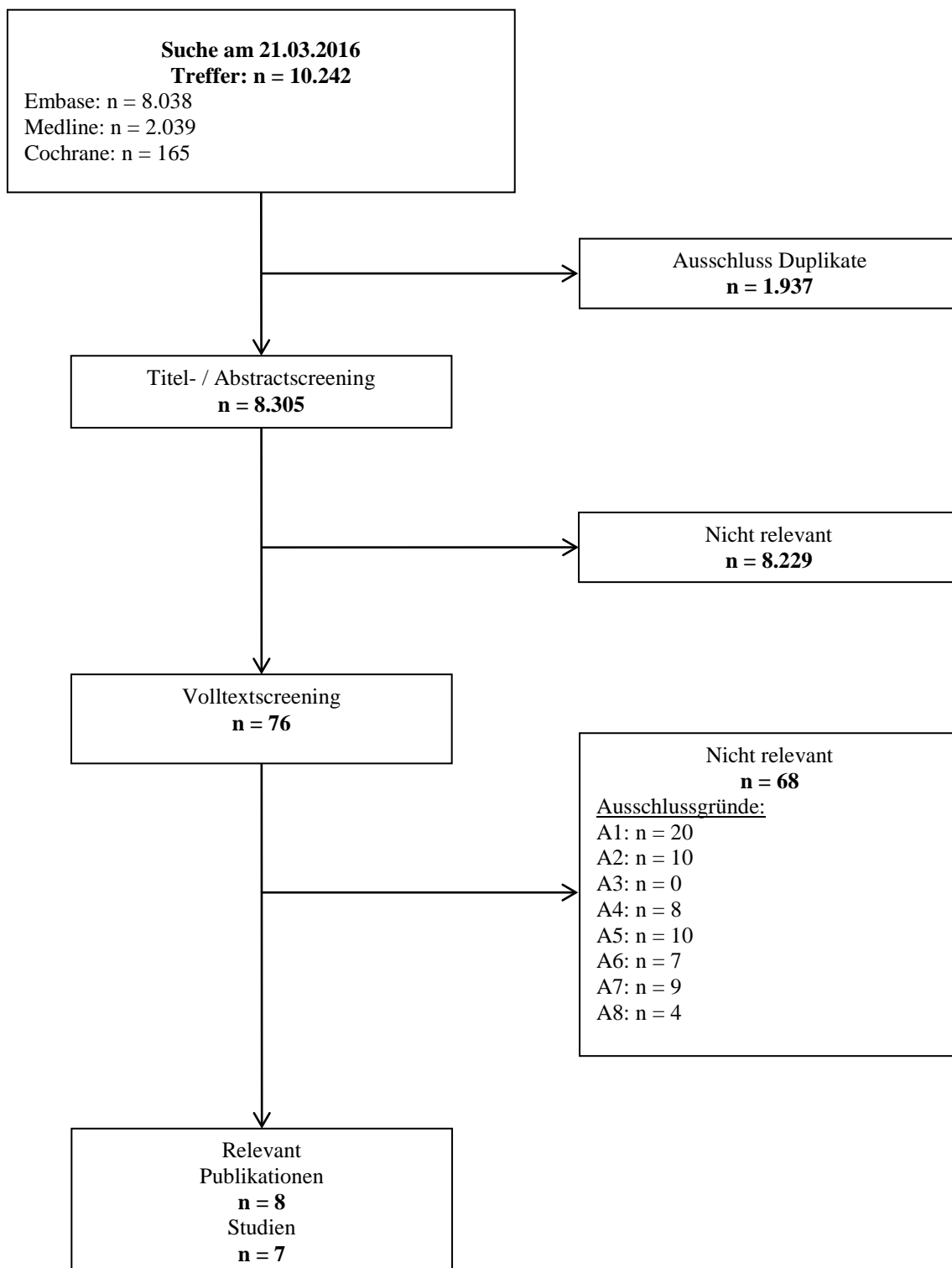


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu in Deutschland zugelassenen rekombinanten oder plasmatischen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten wurde am 05.02.2016 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 8.305 Treffer wurden im Abstract/Titel anhand der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. 76 Treffer wurden anschließend im Volltext anhand der gleichen Kriterien evaluiert; acht davon als relevant für die Darstellung eines historischen Vergleichs befunden. Eine weitere, zum Stichtag noch nicht in den Datenbanken enthaltene relevante Publikation wurde nach Abschluss der systematischen Recherchen per Handsuche identifiziert (Kavakli et al., 2016). Insgesamt wurden somit neun Publikationen zu acht verschiedenen Studien mit in Deutschland zugelassenen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten eingeschlossen:

Tabelle 4-32: In der systematischen Literaturrecherche als relevant identifizierte Publikationen zu weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

Kavakli, K., Smith, L., Kuliczowski, K., et al. 2016. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , ePub.
Lambert T., Recht M., Valentino L. A., Powell J. S., Udata C., Sullivan S. T. and Roth D. A. 2007. Reformulated BENEFIX [®] : Efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 13(3): 233-243
Lissitchkov T., Matysiak M., Zavilka K., Laguna P., Gercheva L., Antonov A., Cabrera N., Aznar J. A., Woodward M. K. and Paez A. 2011. A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine [®] , a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 17(4): 590-6
Monahan P. E., Liesner R., Sullivan S. T., Ramirez M. E., Kelly P. and Roth D. A. 2010. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 16(3): 460-8
Solano Trujillo M. H., Stasyshyn O., Rusen L., Serban M., Lamas J. L., Perina F. G., Urasinski T., Oh M., Knowlton W. B., Valenta-Singer B., Pavlova B. G. and Abbuehl B. 2014. Safe switching from a pdFIX (Immunine) to a rFIX (Bax326). <i>Haemophilia</i> , 20(5): 674-81
Urasinski T., Stasyshyn O., Andreeva T., Rusen L., Perina F. G., Oh M. S., Chapman M., Pavlova B. G., Valenta-Singer B. and Abbuehl B. E. 2015. Recombinant factor IX (BAX3261) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: A prospective clinical trial. <i>Haemophilia</i> , 21(2): 196-203
Valentino L. A., Rusen L., Elezovic I., Smith L. M., Korth-Bradley J. M. and Rendo P. 2014. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. <i>Haemophilia</i> , 20(3): 398-406
Windyga J., Lin V. W., Epstein J. D., Ito D., Xiong Y., Abbuehl B. E. and Ramirez J. H. 2014. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: Results from the BAX326 Pivotal Study. <i>Haemophilia</i> , 20(3): 362-368
Windyga J., Lissitchkov T., Stasyshyn O., Mamonov V., Rusen L., Lamas J. L., Oh M. S., Chapman M., Fritsch S., Pavlova B. G., Wong W. Y. and Abbuehl B. E. 2014. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 20(1): 15-24

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-30) 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 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CSL654_2004	clinicaltrials.gov (NCT01361126) (ClinicalTrials.gov, 2015c)	ja	ja	abgeschlossen
CSL654_3001	clinicaltrials.gov (NCT01496274) (ClinicalTrials.gov, 2015d) EUCTR (2011-002415-28) (EU CTR, 2012a) ICTRP (EUCTR2011-002415-28) (ICTRP, 2015) PharmNetBund (2011-002415-28) (PharmNet.Bund, 2016c)	ja	nein*	abgeschlossen
CSL654_3002	clinicaltrials.gov (NCT01662531) (ClinicalTrials.gov, 2015f) EUCTR (2011-006032-23) (EU CTR, 2012b) ICTRP (EUCTR2011-006032-23) (ICTRP, 2014a) PharmNetBund (2011-006032-23) (PharmNet.Bund, 2016a)	ja	nein	abgeschlossen
CSL654_3003	clinicaltrials.gov (NCT02053792) (ClinicalTrials.gov, 2015e) EUCTR (2012-005489-37) (EU CTR, 2014) ICTRP (EUCTR2012-005489-37) (ICTRP, 2014b)	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Die Publikation zur Studie CSL654_3001 (Santagostino et al., 2016) war als ePublikation zum Stichtag der systematischen Recherche noch nicht in den durchsuchten Literaturdatenbanken verzeichnet. Sie wurde per Handsuche identifiziert und als Quelle mit eingeschlossen – vgl. Tabelle 4-35.</p>				

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)*	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT00484185	clinicaltrials.gov (NCT00484185) (ClinicalTrials.gov, 2013)	nein	nein	abgeschlossen
NCT00364182 (Valentino et al.)	clinicaltrials.gov (NCT00364182) (ClinicalTrials.gov, 2011)	nein	ja	abgeschlossen
NCT01335061 (Kavakli et al.)	clinicaltrials.gov (NCT01335061) (ClinicalTrials.gov, 2015b)	nein	nein**	abgeschlossen
NCT01174446 (Windyga et al.)	clinicaltrials.gov (NCT01174446) (ClinicalTrials.gov, 2015a) PharmNetBund (2009-016720-31) (PharmNet.Bund, 2016b)	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

* Es werden nur identifizierte Registereinträge aufgeführt, die Daten berichten. Alle übrigen Einträge wurden anhand Kriterium A7 ausgeschlossen und finden sich in Anhang 4-D.

** Die Publikation zur Studie NCT01335061 (Kavakli et al., 2016) war als ePublikation zum Stichtag der systematischen Recherche noch nicht in den durchsuchten Literaturdatenbanken verzeichnet. Sie wurde per Handsuche identifiziert und als Quelle mit eingeschlossen – vgl. Tabelle 4-35

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34 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.

Der Stand der Angaben in Tabelle 4-33 und in Tabelle 4-34 ist vom 31.03.2016.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa und anderen FIX-Produkten

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsert e Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien zu Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	ja	ja	nein	ja (CSL Behring, 2013)	ja (ClinicalTrials.gov, 2015c)	ja (Martinowitz und Lubetsky, 2013)
CSL654_3001	ja	ja	nein	ja (CSL Behring, 2014)	ja (EU CTR, 2012a; ClinicalTrials.gov, 2015d; ICTRP, 2015; PharmNet.Bund, 2016c)	ja (Santagostino et al., 2016)
CSL654_3002	ja	ja	nein	ja (CSL Behring, 2015b)	ja (EU CTR, 2012b; ICTRP, 2014a; ClinicalTrials.gov, 2015f; PharmNet.Bund, 2016a)	nein
CSL654_3003	ja	ja	nein	ja (Abbreviated Report) (CSL Behring, 2015a)	ja (EU CTR, 2014; ICTRP, 2014b; ClinicalTrials.gov, 2015e)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien zu anderen FIX-Produkten						
Kavakli et al. (NCT01335061)	nein	ja	ja	nein	ja (ClinicalTrials.gov, 2015c)	ja (Kavakli et al., 2016)
Lambert et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja (Lambert et al., 2007)
Lissitchkov et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja (Lissitchkov et al., 2011)
Monahan et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja (Monahan et al., 2010)
Solano Trujillo et al. (NCT01128881)	nein	ja	ja	nein	nein*	ja (Solano Trujillo et al., 2014)
Urasinski et al. (NCT01488994)	nein	ja	ja	nein	nein*	ja (Urasinski et al., 2015)
Valentino et al. (NCT00364182)	nein	ja	ja	nein	ja (ClinicalTrials.gov, 2011)	ja (Valentino et al., 2014)
Windyga et al. (NCT01174446)	nein	ja	ja	nein	ja (ClinicalTrials.gov, 2015a; PharmNet.Bund, 2016b)	ja (Windyga et al., 2014a; Windyga et al., 2014b)
NCT00484185	nein	ja	ja	nein	ja (ClinicalTrials.gov, 2013)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>* Registereinträge ohne relevante Daten zu Studienergebnissen wurden begründet ausgeschlossen (vgl. Fußnote zu Tabelle 4-34 und Anhang 4-D) und können somit an dieser Stelle nicht als Quelle angegeben werden.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (n ^a)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CSL654_2004	Prospektive, offene, multizentrische Phase-I/II-Studie (Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa)	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12-65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$; vorbehandelt mit FIX-Produkten (>150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe alle 7 Tage (n=13); Bedarfsbehandlung (n=4)	Screening-Periode ≤ 30 Tage, PK-Phase 7-14 Tage, Behandlungsphase ≥ 20 Wochen	Israel und Bulgarien; 17.07.2011 bis 28.06.2012	Primäre Endpunkte: therapieassoziierte UE; Auftreten von Hemmkörpern und Antikörpern Weitere Endpunkte: PK-Parameter; UE; Blutungsraten (insgesamt, spontan, traumatisch); Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen
CSL654_3001	Prospektive, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie (Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa)	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12-65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$; vorbehandelt mit FIX-Produkten (>150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung Ein Teil der rekrutieren Patienten (n=9) hatte zuvor bereits an der Studie CSL654_2004 teilgenommen	Albutrepenonacog alfa <u>Arm 1</u> (n=40): Prophylaxe alle 7 Tage ($\geq 26-30$ Wochen) gefolgt von Prophylaxe alle 7, 10 oder 14 Tage (≥ 30 Wochen/50 ED) <u>Arm 2</u> (n=23): Bedarfsbehandlung (26 Wochen) gefolgt von Prophylaxe alle 7 Tage (~ 26 Wochen)	Screening-Periode ≤ 1 Monat, PK-Phase < 14 Tage ^b , Behandlungsphase Arm 1: 12-14 Monate Arm 2: 38-52 Wochen	Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Österreich, Russland, Spanien, USA; 23.02.2012 bis 21.07.2014	Primäre Endpunkte: Rate der spontanen Blutungen in Arm 2; Auftreten von Hemmkörpern Weitere Endpunkte: PK-Parameter; UE; Auftreten von Antikörpern; Blutungsraten (insgesamt, spontan, traumatisch, in Gelenken); Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen; Behandlung von Blutungen; chirurgische Substudie ^c : Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (n ^a)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CSL654_3002	Prospektive, offene, multizentrische Phase-III-Studie (Prophylaxebehandlung mit Albutrepenonacog alfa)	Kinder im Alter von <12 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX-Produkten (≥150 ED bei Kindern von 6 bis <12 Jahren bzw. ≥50 ED bei Kindern <6 Jahre); bisher keine Hemmkörperbildung	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe alle 7 Tage (n=27, davon n=12 im Alter <6 Jahre)	Screening-Periode <1 Monat, PK-Phase ≤14 Tage, Behandlungsphase ~11 Monate	Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Russland, Spanien, Tschechische Republik; 16.01.2013 bis 05.10.2014	Primäre Endpunkte: PK-Parameter; Auftreten von Hemmkörpern UE; Auftreten von Antikörpern; Blutungsraten (insgesamt, spontan, in Gelenken); Behandlung von Blutungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität; chirurgische Substudie ^c : Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (n ^a)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CSL654_3003	Prospektive, offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie (Prophylaxebehandlung mit Albutrepenonacog alfa) ^d	männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$; <u>Arm 1+2</u> : Patienten aus CLS654_3001, CSL654_3002 oder anderen Studien mit Albutrepenonacog alfa <u>Arm 3</u> : Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen; Alter 12-70 Jahre; vorbehandelt mit FIX-Produkten (>150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung <u>Arm 4</u> ^e : nicht-vorbehandelte Patienten; Alter ≤ 18 Jahre	Albutrepenonacog alfa Prophylaxe alle 7, 10, 14 oder 21 Tage (bisher n=80, davon n=24 im Alter <12 Jahre) (in Arm 4 ist für ein Jahr zunächst auch eine reine Bedarfsbehandlung möglich)	Behandlungsphase ~3 Jahre	Beginn: 06.02.2014, Studie ist noch nicht abgeschlossen; vorliegender Datenschnitt: 09.01.2015	Primäre Endpunkte: Aufreten von Hemmkörpern, PK-Parameter Weitere Endpunkte ^d : UE; Auftreten von Antikörpern; Blutungsraten (insgesamt, spontan, traumatisch, in Gelenken); Behandlung von Blutungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität; Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen (Arm 3)

a: Tatsächliche Anzahl der eingeschlossenen Patienten.
b: Patienten, die bereits an Studie CSL654_2004 teilgenommen hatten mussten zu Beginn der Studie keine zusätzliche PK-Untersuchung durchlaufen.
c: Die chirurgische Substudie umfasste Patienten, bei denen während ihrer Studienteilnahme ein chirurgischer Eingriff vorgenommen wurde.
d: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, bisher liegen ausschließlich aus einem vorläufigen Interimbericht (Datenschnitt: 9. Januar 2015) relevante Ergebnisse von Erwachsenen Jugendlichen und Kindern zu den Sicherheitsendpunkten (Unerwünschte Ereignisse, Auftreten von Hemmkörpern und Antikörpern) vor, sowie Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen zur annualisierten Blutungsrate von Kindern <12 Jahre bei einer 14-tägigen Applikationsfrequenz (Datenschnitt: 28. Juli 2015).
e: Bis zum vorliegenden Interimanalyse der laufenden Extensionsstudie (Datenschnitt: 9. Januar 2015) wurden in Arm 4 noch keine Patienten eingeschlossen.
Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; PK: Pharmakokinetik; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CSL654_2004	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten gemäß den Richtlinien der WFH (World Federation of Hemophilia, 2005) oder lokalen Standards berechnet und betrug ≥ 25 I.E./kg Körpergewicht.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p>	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7 Tage bei einer Dosis von 15-35 I.E./kg Körpergewicht (oder nach Einschätzung des Prüfarztes).</p> <p>Eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>1\%$ zu erhalten.</p>	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p> <p>Die Infusionen im Rahmen der PK-Untersuchung wurden durch das Studienpersonal im Zentrum durchgeführt. Die Infusionen während der Behandlungsphase wurden vom Patienten selbst (oder ggf. seinem Betreuer) durchgeführt.</p> <p>Eine Verwendung von Albutrepenonacog alfa war während chirurgischer Eingriffe nach Ermessen des Prüfarztes möglich.</p>
CSL654_3001	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde gemäß den Richtlinien der WFH und wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten berechnet^b. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p>	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös während der ersten Hälfte der Studie alle 7 Tage bei einer Dosis von 35-50 I.E./kg Körpergewicht; während der zweiten Hälfte der Studie war eine niedrigere Behandlungsfrequenz (alle 10 Tage oder 14 Tage) bei einer Dosis von 75 I.E./kg Körpergewicht möglich^c.</p> <p>Bei einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen war eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>1\%$ zu erhalten.</p>	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös^d.</p> <p>Die Infusionen im Rahmen der PK-Untersuchung wurden durch das Studienpersonal im Zentrum durchgeführt. Die Infusionen während der Behandlungsphase wurden vom Patienten selbst (ggf. seinem Betreuer) oder vom Studienpersonal im Zentrum durchgeführt.</p> <p>Während geplanter chirurgischer Operationen erhielten die Patienten in der präoperativen Phase (1h vor dem Eingriff) und in der intraoperativen Phase zusätzliche Dosen, um eine FIX-Aktivität von 60-80% zu erreichen^b. In der postoperativen Phase (bis 14 Tage nach dem Eingriff) erfolgten abhängig der FIX-Aktivität weitere Dosen gemäß den Empfehlungen des WFH.</p>

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CSL654_3002	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien, sowie ggf. der Richtlinien der WFH bestimmt. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p>	<p>Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7 Tage bei einer Dosis von 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen. Die Auswahl der Dosis basierte auf dem PK-Profil des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaigen Erfahrungen aus vorherigen Studien, seinem Blutungsphänotyp sowie seinem physischen Aktivitätsniveau.</p> <p>Eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>3-5\%$ zu erhalten.</p>	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p> <p>Die Infusionen im Rahmen der PK-Untersuchung wurden durch das Studienpersonal im Zentrum durchgeführt. Die Infusionen während der Behandlungsphase wurden vom Patienten selbst, seinem Betreuer oder vom Studienpersonal im Zentrum durchgeführt.</p> <p>Während geplanter chirurgischer Operationen erhielten die Patienten in der präoperativen Phase (1-3h vor dem Eingriff) und in der intraoperativen Phase zusätzliche Dosen, um eine FIX-Aktivität von 60-80% zu erreichen. In der postoperativen Phase erfolgten abhängig von der FIX-Aktivität alle 3 bis 7 Tage weitere Dosen gemäß den Empfehlungen des WFH.</p>

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CSL654_3003	<p>Albtreponocog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis sollte 35-75 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis und/oder etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien ausgewählt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich.</p>	<p>Albtreponocog alfa intravenös alle 7, 10, 14 oder 21 Tage.</p> <p>Die Auswahl der Dosis basierte auf den Erfahrungen des Patienten (z. B. in den Vorgängerstudien) und erfolgte mit dem Ziel die FIX-Aktivität >2% (optimaler Bereich: 5-15%) zu erhalten.</p> <p>Die maximal zulässige Dosis betrug 50 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz, 75 I.E./kg Körpergewicht bei 10- oder 14-tägiger Behandlungsfrequenz und 100 I.E./kg Körpergewicht bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz.</p>	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 50, 75 oder 100 I.E./kg Körpergewicht Albtreponocog alfa intravenös.</p> <p>Die Infusionen wurden vom Patienten selbst (bzw. ggf. seinem Betreuer) oder qualifiziertem Personal durchgeführt.</p> <p>Während geplanter chirurgischer Operationen erhielten die Patienten in der präoperativen Phase (ca. 3h vor dem Eingriff) und in der intraoperativen Phase zusätzliche Dosen, um eine FIX-Aktivität von 60-80% zu erreichen^b. In der postoperativen Phase (bis 14 Tage nach dem Eingriff, bei Bedarf länger) erfolgten abhängig der FIX-Aktivität weitere Dosen gemäß den Empfehlungen des WFH.</p>
<p>a: Neben der regelmäßigen prophylaktischen Infusionen erhielten Patienten in der Prophylaxe zusätzlich auch die Bedarfsbehandlung.</p> <p>b: Benötigte Menge FIX (I.E.) = Körpergewicht (kg) × benötigte Zunahme der FIX-Aktivität (I.E./dl) (gemäß WFH) × Kehrwert der beobachteten Wiederfindungsrate (I.E./kg pro I.E./dl).</p> <p>c: Voraussetzung für den Wechsel auf eine niedrigere Behandlungsfrequenz war die Beibehaltung einer stabilen wöchentlichen Dosis von ≤50 I.E./kg (für den Wechsel auf eine 14-tägige Behandlungsfrequenz ≤40 I.E./kg) ohne Auftreten von spontanen Blutungen im vorhergehenden Monat.</p> <p>d: Patienten, die bereits an Studie CSL654_2004 teilgenommen hatten mussten zu Beginn der Studie keine zusätzliche PK-Untersuchung durchlaufen. Diese Patienten (sowie ein Teil der übrigen Patienten) durchliefen eine PK-Untersuchung zu Beginn der zweiten Hälfte der Studie.</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; WFH: <i>World Federation of Hemophilia</i></p>			

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa (I/II)

Studie Gruppe	Anzahl Patienten		Studiendauer pro Patient Median (Min-Max)	Alter (Jahre) Median (Min; Max)	Geschlecht m (%)	Ethnie		
	Einge- schlossen	Behandelt / davon abgebrochen (%)				weiß	asiatisch	andere
CSL654_2004	17	17 / 2 (11,8%) ^a	k. A. (119-340) Tage	25,0 (13; 46)	17 (100%)	17 (100%)	0	0
Prophylaxe	13	13 / 0	k. A. (281-340) Tage	19,0 (13; 42)	13 (100%)	13 (100%)	0	0
Bedarfsbehandlung	4	4 / 2 (50,0%) ^a	k. A. (119-169) Tage	35,0 (27; 46)	4 (100%)	4 (100%)	0	0
CSL654_3001 ^b	69	63 / 8 (12,7%) ^d	617 (42-844) Tage	30,0 (12; 61)	63 (100%)	52 (82,5%)	10 (15,9%)	1 (1,6%)
Arm 1 (Prophylaxe) ^c	–	40 / 3 (7,5%) ^d	623 (42-844) Tage	27,0 (12; 61)	40 (100%)	33 (82,5%)	6 (15,0%)	1 (2,5%)
Arm 2 (Bedarf→Prophylaxe) ^c	–	23 / 5 (21,7%) ^d	426 (119-736) Tage	32,0 (18; 56)	23 (100%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	0
CSL654_3002 ^e	27	27 / 0	382 (287-554) Tage	6,0 (1; 10)	27 (100%)	26 (96,3%)	0	1 (3,7%)
Kinder <6 Jahre	12	12 / 0	356 (287-416) Tage	3,5 (1; 5)	12 (100%)	11 (91,7%)	0	1 (8,3%)
Kinder 6-12 Jahre	15	15 / 0	456 (323-554) Tage	8,0 (6; 10)	15 (100%)	15 (100%)	0	0
CSL654_3003 ^{e, f, h}	81	80 / 1 (1,3%) ^g	6,42 (1,4-11,1) Monate ^h	27,0 (2; 63)	80 (100%)	67 (83,8%)	11 (13,8%)	2 (2,5%)

a: Abbruchgrund war die bevorstehende Teilnahme der Patienten an der Studie CSL654_3001.
b: Ein Teil der Patienten (n=15) hat bereits an der Studie CSL654_2004 teilgenommen.
c: Patienten in Arm 1 erhielten durchgehend Prophylaxe, Patienten in Arm 2 erhielten während der ersten 26 Wochen der Studie eine Bedarfsbehandlung und konnten danach für weitere 26 Wochen in die Prophylaxe wechseln.
d: Abbruchgründe in Arm 1: Abbruch durch den Patienten (n=2), UE (n=1); Abbruchgründe in Arm 2: *Lost to follow up* (n=3), UE (n=1), Protokollverletzung (n=1).
e: Nur Prophylaxe.
f: Ein Teil der Patienten hat bereits an den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 teilgenommen.
g: Abbruchgrund war ein UE, das bereits vor Studienbeginn aufgetreten war (*non-treatment-emergent adverse event*)
h: Laufende Studie (bisher hat kein Patient die Studie vollständig abgeschlossen; Stand: 9. Januar 2015).
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa (II/II)

Studie Gruppe	N	Expositionstage vor Studienbeginn Mittel (SD)	Anzahl der Blutungen in den vorhergehenden 12 Monaten Mittel (Q1; Q3)		Patienten mit Routineprophylaxe vor Studienbeginn				
			gesamt	spontan	N	Gesamtverbrauch vorheriges FIX-Produkt für Prophylaxe (I.E./kg Körpergewicht)			
						Mittel (SD)	Median	(Min; Max)	Einheit
CSL654_2004	17	815,0 (323,46)	17,1 (16,63)	13,4 (15,02)	10	87,7 (45,8)	73,2	(32; 154)	Woche ⁻¹
Bedarfsbehandlung	4	662,5 (131,50)	27,0 (3,37)	27,0 (3,37)	0	–	–	–	–Woche ⁻¹
Prophylaxe	13	861,9 (353,61)	14,0 (17,97) ^a	9,2 (14,73) ^a	10	87,7 (45,8)	73,2	(32; 154)	–Woche ⁻¹
CSL654_3001 ^b	63	773,3 (697,80)	10,8 (11,40)	7,0 (9,13)	34	320,7 (208,8) ^d	256,5 ^d	(65,2; 978,4) ^d	Monat ⁻¹
Arm 1 (Prophylaxe) ^c	40	941,9 (762,12)	3,4 (3,77)	1,5 (2,23)	34	320,7 (208,8) ^d	256,5 ^d	(65,2; 978,4) ^d	Monat ⁻¹
Arm 2 (Bedarf→Prophylaxe) ^c	23	480,3 (448,54)	24,3 (7,33)	16,6 (8,62)	0	–	–	–	–
CSL654_3002 ^e	27	392,2 (332,42)	7,0 (11,89)	3,9 (9,18) ^f	24	107,1 (93,3)	86,0	(35,0; 490,0)	Woche ⁻¹
Kinder <6 Jahre	12	199,3 (202,61)	6,5 (9,98)	2,8 (5,11)	11	138,7 (123,8)	100,0	(50,0; 490,0)	Woche ⁻¹
Kinder 6-12 Jahre	15	546,5 (339,90)	7,4 (13,56)	4,9 (11,74) ^f	13	80,3 (47,2)	60,0	(35,0; 182,0)	Woche ⁻¹
CSL654_3003 ^g	80	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Bei den zehn Patienten im Prophylaxe-Arm, die im Zwölfmonatszeitraum vor der Studie eine Prophylaxe erhielten, betrug die mittlere Spontanblutungsrate in diesem Zeitraum 2,4 (Gesamtblutungsrate 5,2); bei den drei Patienten im Prophylaxe-Arm, die im Zwölfmonatszeitraum vor der Studie eine Bedarfsbehandlung erhielten, betrug die mittlere Spontanblutungsrate in diesem Zeitraum 31,7 (Gesamtblutungsrate 43,3).

b: Ein Teil der Patienten (n=9) hat bereits an der Studie CSL654_2004 teilgenommen.

c: Patienten in Arm 1 erhielten durchgehend Prophylaxe, Patienten in Arm 2 erhielten während der ersten 26 Wochen der Studie eine Bedarfsbehandlung und konnten danach für weitere 26 Wochen in die Prophylaxe wechseln.

d: Angaben nur von N=28 Patienten verfügbar

e: Nur Prophylaxe

f: Für einen Patienten lag keine Angabe vor (N=26 bzw. N=14).

g: Ein Teil der Patienten hat bereits an den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 teilgenommen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, bisher liegen ausschließlich aus einem vorläufigen Interimbericht (Datenschnitt: 9. Januar 2015) relevante Ergebnisse von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zu den Sicherheitsendpunkten (Unerwünschte Ereignisse, Auftreten von Hemmkörpern und Antikörpern) vor, sowie Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen zur annualisierten Blutungsrate von Kindern <12 Jahre bei einer 14-tägigen Applikationsfrequenz (Datenschnitt: 28. Juli 2015).

Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; k. A. keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; SD: Standardabweichung; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Beschreibung der Studien mit Albutrepenonacog alfa

Studie CSL654_2004

In der offenen, multizentrischen Phase-I/II-Studie CSL654_2004 erhielten die Patienten Albutrepenonacog alfa in einen Studienarm als Prophylaxe (mit einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz) und im anderen Studienarm als Bedarfsbehandlung bei Blutungen. Auch in der Prophylaxe war für alle Patienten stets die Bedarfsbehandlung von Blutungen vorgesehen. Die zu untersuchende Population umfasste männliche Hämophilie B-Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$. Die Teilnahme war begrenzt auf FIX-vorbehandelte Patienten mit ≥ 150 Expositionstagen (ED), bei denen zuvor keine Hemmkörper aufgetreten waren. In der Studie wurden neben Sicherheitsaspekten, der Effektivität von Albutrepenonacog alfa bei der Prävention und der Behandlung von Blutungen auch pharmakokinetische Parameter erfasst.

Insgesamt wurden 17 Patienten eingeschlossen und behandelt, 13 Patienten im Studienarm mit Prophylaxe und 4 Patienten im Studienarm mit Bedarfsbehandlung. Alle Patienten waren weiß mit einem medianen Alter von 25 Jahren (Spanne: 13-46 Jahre). Im Prophylaxe-Arm war der Anteil der Patienten mit einer Bedarfsbehandlung vor Studienbeginn mit 23% relativ hoch. Im Vorjahr der Studie zeigten die Patienten aus dem Prophylaxe-Arm mit vorheriger Bedarfsbehandlung durchschnittlich 43,3 Blutungen, von denen 31,7 spontan waren. Bei den zehn Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine Prophylaxe erhielten, lag die Anzahl der Blutungen im Vorjahr insgesamt bei 5,2 und in Bezug auf spontane Blutungen bei 2,4. Der mittlere FIX-Verbrauch der Patienten mit Prophylaxe vor Studienbeginn betrug 87,7 I.E./kg Körpergewicht pro Woche. Die mittlere Anzahl der Expositionstage vor Studienbeginn betrug im Studienarm mit Bedarfsbehandlung 663 und im Studienarm mit Prophylaxe 861.

Alle der 17 eingeschlossenen Patienten wurden in der Studie mit Albutrepenonacog alfa behandelt. Insgesamt lag die Studiendauer bei Patienten im Studienarm mit Prophylaxe bei ca. neun bis elf Monaten und den Patienten im Studienarm mit Bedarfsbehandlung bei ca. vier bis sechs Monaten. Zwei Patienten (beide mit Bedarfsbehandlung) brachen die Studie vorzeitig ab. Der Grund hierfür war ihre bevorstehende Teilnahme an der Phase-II/III-Studie CSL654_3001.

Studie CSL654_3001

Die offene, multizentrische Phase-II/III-Studie CSL654_3001 bestand aus zwei Studienarmen. Patienten in Arm 1 erhielten während der ersten Hälfte der Studie (26-30 Wochen) eine prophylaktische Behandlung mit Albutrepenonacog alfa alle

sieben Tage. Für die zweite Hälfte der Studie (ca. 26 Wochen) konnten die Patienten, die im Monat zuvor bei Beibehaltung einer stabilen wöchentlichen Dosis von ≤ 50 I.E./kg Körpergewicht bzw. ≤ 40 I.E./kg Körpergewicht keine spontanen Blutungen gezeigt hatten, ihre Behandlungsfrequenz auf 10 bzw. 14 Tage reduzieren. Die übrigen Patienten in Arm 1 verblieben bei einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz. In Arm 2 der Studie erhielten die Patienten für 26 Wochen der Studie eine Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa und konnten danach auf Wunsch für weitere 26 Wochen an einer prophylaktischen Behandlung mit 7-tägiger Frequenz teilnehmen. Auch in der Prophylaxe war für alle Patienten stets die Bedarfsbehandlung von Blutungen vorgesehen. Wie bereits in Studie CSL654_2004 umfasste die zu untersuchende Population männliche Hämophilie B-Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$. Alle Teilnehmer mussten zuvor bereits für ≥ 150 Expositionstage ein FIX-Produkt erhalten haben, ohne dass dabei Hemmkörper aufgetreten waren. Es wurden auch Patienten aus vorherigen klinischen Prüfungen von Albutrepenonacog alfa eingeschlossen (inkl. neun Patienten aus Studie CSL654_2004). Die erhobenen Endpunkte betreffen die Effektivität, die Sicherheit und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Albutrepenonacog alfa.

Es wurden 40 Patienten in Arm 1 und 23 Patienten in Arm 2 eingeschlossen. Im Median waren die Patienten 30 Jahre alt (Spanne: 12-61 Jahre) und 83% der Patienten waren weiß. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten in Arm 1 im Mittel 932 ED mit FIX und die Patienten in Arm 2 im Mittel 480 ED mit FIX auf. Im Vorjahr der Studie zeigten die Patienten aus Arm 1 im Mittel 3,4 Blutungen, von denen 1,5 spontan waren; die Patienten in Arm 2 zeigten im Vorjahr im Mittel 24,3 Blutungen, von denen 16,6 spontan waren. Der mittlere FIX-Verbrauch der Patienten mit Routineprophylaxe vor Studienbeginn betrug in dieser Zeit insgesamt 321 I.E./kg Körpergewicht pro Woche.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden während der Studie mit Albutrepenonacog alfa behandelt. Acht Patienten nahmen nicht bis zum Ende an der Studie teil. Häufigster Grund hierfür war, dass die Patienten nicht mehr nachverfolgt werden konnten. Die mediane Studiendauer lag in Arm 1 bei ca. 20 Monaten (Spanne: 1-28) und in Arm 2 bei ca. 14 Monaten (Spanne: 4-24).

Studie CSL654_3002

An der offenen multizentrischen Phase-III-Studie CSL654_3002 konnten an Hämophilie B erkrankte Jungen im Alter von < 12 Jahren, die eine FIX-Aktivität von $\leq 2\%$ aufwiesen, teilnehmen. Voraussetzung für den Studieneinschluss waren bei den < 6 -Jährigen ≥ 50 ED mit FIX und bei den ≥ 6 Jährigen ≥ 150 ED mit FIX, jeweils ohne Hemmkörperbildung. Alle Studienteilnehmer erhielten durchgängig eine prophylaktische Behandlung mit Albutrepenonacog alfa mit einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz. Zusätzlich war stets eine Bedarfsbehandlung von Blutungen mit Albutrepenonacog alfa vorgesehen. Erfasst wurden in der Studie PK-Parameter sowie Endpunkte zur Sicherheit und zur Effektivität von Albutrepenonacog alfa bei der Prävention und der Behandlung von Blutungen, sowie zur Lebensqualität der Kinder.

Insgesamt wurden in die Studie 27 Jungen, zwölf davon im Alter <6 Jahren, eingeschlossen und alle behandelt. Das Alter der Teilnehmer betrug in Gruppe <6 Jahre im Median 3,5 Jahre (Spanne: 1-5 Jahre) und in der Gruppe ≥ 6 Jahre im Median acht Jahre (Spanne: 6-10 Jahre). Bis auf ein Kind waren alle weiß (96,3%). In den zwölf Monaten vor Studienbeginn hatten die Kinder im Mittel (SD) 7,0 (11,89) Blutungen, wovon 3,9 (9,18) spontan waren. Fast alle Kinder (n=24) erhielten vor Studienbeginn eine Routineprophylaxe mit FIX. Der mittlere Gesamtverbrauch pro Woche wurde mit 107,1 (93,34) I.E./kg Körpergewicht angegeben.

Es gab keine Studienabbrüche. Im Median betrug die Studiendauer pro Patient ca. 12 Monate (Erstes Quartil (Q1) bis Drittes Quartil (Q3): 10-15 Monate).

Studie CSL654_3003

Bei der Studie CSL654_3003 handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie, die als Extensionsstudie für Patienten aus früheren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa fungiert (inkl. Studie CSL654_3001 und CSL654_3002) (Studienarm 1 und 2), aber auch weitere vorbehandelte Hämophilie B-Patienten (≥ 150 ED) mit geplanten chirurgischen Eingriffen einschließt (Arm 3), sowie nicht-vorbehandelte Patienten (Arm 4). Alle Patienten in der Studie erhalten eine prophylaktische Behandlung mit Albutrepenonacog alfa (sowie eine Bedarfsbehandlung von Blutungen mit Albutrepenonacog alfa).

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Bei der vorliegenden Interimanalyse (Datenschnitt: 9. Januar 2015) waren insgesamt 81 Patienten eingeschlossen worden, wovon 80 behandelt wurden. Das mediane Alter dieser Teilnehmer betrug 27 Jahre (Spanne: 2-63 Jahre), 24 von ihnen waren im Alter <12 Jahren. Insgesamt waren 84% der Patienten weiß, 14% asiatisch.

In Arm 4 (nicht-vorbehandelte Patienten) wurden bis zum vorliegenden Datenschnitt der Interimanalyse (9. Januar 2015) noch keine Teilnehmer aufgenommen. Es hat noch kein Patient die Studie vollständig abgeschlossen; ein Patient (1,3%) brach die Studie aufgrund eines UE ab, das jedoch bereits vor Studienbeginn aufgetreten war (*non-treatment-emergent adverse event*). Die mediane Dauer der Studienteilnahme lag bei ca. sechs Monaten (Spanne: 1-11), wobei zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch kein Patient die Studie abgeschlossen hatte. Bisher liegen ausschließlich aus einem vorläufigen Interimbericht (Datenschnitt: 9. Januar 2015) relevante Ergebnisse von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zu den Sicherheitsendpunkten (Unerwünschte Ereignisse, Auftreten von Hemmkörpern und Antikörpern) vor, sowie Ergebnisse aus den Zulassungsunterlagen zur annualisierten Blutungsrate von Kindern <12 Jahre bei einer 14-tägigen Applikationsfrequenz (Datenschnitt: 28. Juli 2015).

Trotz der Tatsache, dass auch Kinder <12 Jahre an der Studie teilnehmen, werden die vorliegenden Interimergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten aufgrund des medianen Alters der teilnehmenden Patienten ausschließlich im Rahmen der Ergebnisse für die Patientenpopulation ≥ 12 Jahre diskutiert.

Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Kavakli et al.	Prospektive, offene, multizentrische Studie (Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa)	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12-65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX-Produkten (≥100 ED); bisher keine Hemmkörperbildung	Nonacog alfa Bedarfsbehandlung (26 Wochen) gefolgt von Prophylaxe einmal wöchentlich (52 Wochen)	Screening-Periode: bis zu 4 Wochen; Behandlungsdauer Bedarfsbehandlung: ca. 26 Wochen Behandlungsdauer Prophylaxe: ca. 52 Wochen; Follow-up: 4 Wochen	Bulgarien, Kanada, Südkorea, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Polen, Singapur, Türkei Zeitraum: September 2011 bis April 2014	Jährliche Blutungsraten, Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Faktorverbrauch, Sicherheit
Lambert et al.	Doppelblinde, multizentrische, randomisierte Crossover-Studie (Vergleich der PK von Nonacog alfa in zwei Formulierungen: Wasserlösung vs. Kochsalzlösung); danach <i>open-label</i> Behandlung mit Nonacog alfa mit Kochsalzlösung	Erwachsene und Jugendliche 12-65 Jahre; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX-Produkten (≥150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung	<u>Während der doppelblinden PK-Phase:</u> Nonacog alfa mit Wasser- bzw. mit Kochsalzlösung <u>Während der <i>open-label</i> Phase:</u> Nonacog alfa mit Kochsalzlösung als Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung	6-12 Monate Behandlung; ≥30 ED	Frankreich, Großbritannien, Spanien, USA Zeitraum: k. A.	Jährliche Blutungsraten, Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, PK-Parameter, Sicherheitsendpunkte

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Lissitchkov et al.	Prospektive, offene, multizentrische, einarmige Studie (Behandlung mit AlphaNine)	Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$; vorbehandelt mit FIX-Produkten (≥ 150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung ($\leq 0,5$ Bethesda Einheiten)	AlphaNine Prophylaxe alle 3-4 Tage (durchgängig oder mit Unterbrechungen), ggf. Bedarfsbehandlung ^b	12 Monate	k. A.	Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter
Monahan et al.	Prospektive, offene klinische Studie (Behandlung mit Nonacog alfa)	Kinder < 6 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 1\%$; keine Einschränkung auf vorbehandelte Patienten ^c ; bisher keine Hemmkörperbildung	Nonacog alfa als Prophylaxe und ggf. zusätzlich als Bedarfsbehandlung	6-12 Monate	Frankreich, Schweden, Spanien, USA Zeitraum: k. A.	Jährliche Blutungsraten, Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Solano Trujillo et al.	Publikation der Ergebnisse von Patienten, die sowohl an einer von zwei Studien mit Nonacog gamma teilgenommen haben (vgl. Windyga et al., Urasinski et al.), als auch an einer Vorbehandlungsstudie mit Immunine (Wechsel von Immunine zu Nonacog gamma)	<p><u>Immunine Studie:</u> Kinder <12 Jahre oder Erwachsene und Jugendliche 12-65 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX-Produkten (100-150 ED bei Teilnehmern ≥6 Jahre; ca. 20-50 ED bei Teilnehmern <6 Jahre); bisher keine Hemmkörperbildung;</p> <p><u>Nonacog gamma Studien:</u> Kinder <12 Jahre: Vorbehandlung mit ≥50 ED (Teilnehmer <6 Jahre) bzw. ≥150 ED abgeschlossen (vgl. Urasinski et al. Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre: Vorbehandlung mit ≥150 ED abgeschlossen (vgl. Windyga et al.).)</p>	<p>Immunine als Prophylaxe (1- bis 2-mal wöchentlich), gefolgt von Nonacog gamma als Prophylaxe (2-mal wöchentlich) oder Bedarfsbehandlung (nur bei Erwachsenen)</p>	<p>Behandlung mit Immunine: ca. 20-50 ED</p> <p>Behandlung mit Nonacog gamma: mindestens 6 Monate und 50 ED</p>	k. A.	Jährliche Blutungsraten, Sicherheits- und PK-Parameter

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Urasinski et al.	Prospektive, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie (Behandlung mit Nonacog gamma)	Kinder <12 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX-Produkten (≥50 ED bei Teilnehmern <6 Jahre; ≥150 ED bei Teilnehmern ≥6 Jahre); bisher keine Hemmkörperbildung	Nonacog gamma als Prophylaxe zweimal wöchentlich	Behandlungsdauer: mindestens 6 Monate und 50 ED	k. A.	Jährliche Blutungsraten, Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter
Valentino et al.	Prospektive offene Crossover-Studie (einmal wöchentliche Prophylaxe vs. zweimal wöchentliche Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa)	Kinder ≥6 Jahre sowie Jugendliche und Erwachsene ≤65 Jahre; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; keine explizite Einschränkung auf vorbehandelte Patienten; keine Verwendung von FIX-Prophylaxe bei Einschluss	Nonacog alfa als Prophylaxe einmal wöchentlich (100 I.E./kg Körpergewicht) bzw. zweimal wöchentlich (50 I.E./kg Körpergewicht); vor der Randomisierung und zwischen den Behandlungsphasen (Wash-Out-Phase): Bedarfsbehandlung	Screening-Periode 3 Wochen; Dosisfindungsphase 16 Wochen; Behandlungsphasen je 16 Wochen; Wash-Out-Phase 8 Wochen	k. A.	Jährliche Blutungsraten, Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Windyga et al.	Prospektive, multizentrische Studie Teil 1 (PK): Randomisierte, verblindete, kontrollierte Crossover-Studie; Teil 2: Offene Studie (Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung Nonacog gamma)	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12-65 Jahren; männlich; Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤2%; vorbehandelt mit FIX-Produkten (≥150 ED); bisher keine Hemmkörperbildung	Nonacog gamma Prophylaxe zweimal wöchentlich oder Bedarfsbehandlung	Behandlungsdauer: mindestens 6 Monate und 50 ED	Südamerika, Europa, Japan und den USA Zeitraum: 29.07.2010 bis 03.05.2012	Jährliche Blutungsraten, Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheits- und PK-Parameter, Lebensqualität (SF-36)
NCT00484185	Post-Marketing Beobachtungsstudie (prospektive Beobachtung von Patienten, die mit Nonacog alfa behandelt werden)	Hämophilie B-Patienten, die eine Behandlung mit Nonacog alfa erhalten oder für die eine solche Behandlung geplant ist.	Nonacog alfa nach Ermessen des Arztes	Beobachtungsdauer 6 Monate	Südkorea Zeitraum: August 2007 bis Juni 2012	Jährliche Blutungsraten, Sicherheit
<p>a: Anhand der Publikation konnte nicht geklärt werden, ob die Studie einen retrospektiven oder prospektiven Charakter aufweist. Aus diesem Grund wurde die Studie nicht als retrospektive Studie ausgeschlossen.</p> <p>b: Keine getrennten Ergebnisse für Prophylaxe und Bedarfsbehandlung berichtet.</p> <p>c: Unter den Teilnehmern waren ein nicht-vorbehandelter Patient, sechs Patienten mit <20 FIX-Dosen vor Studienbeginn und 18 Patienten mit ≥20 FIX-Dosen vor Studienbeginn.</p> <p>Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A. keine Angabe; PK: Pharmakokinetik; SF-36: Short-Form Gesundheitsfragebogen</p>						

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Kavakli et al.	Nonacog alfa zur Behandlung von Blutungen, dosiert nach Ermessen des Prüfarztes	Nonacog alfa einmal wöchentlich 100 I.E./kg Körpergewicht	–
Lambert et al.	Nonacog alfa mit Kochsalzlösung entsprechend der Verschreibung des Prüfarztes	Nonacog alfa mit Kochsalzlösung entsprechend der Verschreibung des Prüfarztes	Während der doppelblinden PK-Phase erhielten die Patienten einzelne Infusionen mit 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa mit Wasser- oder Kochsalzlösung.
Lissitchkov et al.	AlphaNine zur Behandlung von Blutungen, mit Dosierung entsprechend der Schwere der Blutungen: <ul style="list-style-type: none"> – leichte Blutungen: Dosierung, um ≥ 1 Tag lang eine FIX-Aktivität von 20-40 I.E./dl/24h für zu erreichen – schwere Blutungen: Dosierung, um $\geq 3-4$ Tage lang eine FIX-Aktivität von 30-60 I.E./dl/h zu erreichen – lebensbedrohliche Blutungen: Dosierung, um bis zur Stabilisierung eine FIX-Aktivität von 60-100 I.E./kg Körpergewicht/8-24h zu erreichen 	AlphaNine 20-40 I.E./kg Körpergewicht alle 3-4 Tage, entsprechend der klinischen Praxis der Ärzte der Patienten	Für die PK-Untersuchungen erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 65-75 I.E./kg Körpergewicht AlphaNine.
Monahan et al.	Nonacog alfa gemäß Verschreibung des Prüfarztes	Nonacog alfa gemäß Verschreibung des Prüfarztes (1- bis 2-mal wöchentlich)	Für die PK-Untersuchungen erhielten die Patienten eine einzelne Infusion 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa.

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Solano Trujillo et al.	Immunine bzw. Nonacog gamma zur Behandlung von Blutungen	Immunine: Erwachsene und Jugendliche: 20-40 I.E./kg Körpergewicht zweimal wöchentlich Kinder: 20-40 I.E./kg Körpergewicht 1- bis 2-mal wöchentlich, bei Bedarf häufiger <u>Nonacog gamma:</u> Erwachsene und Jugendliche: siehe Windyga et al. Kinder: siehe Urasinski et al.	Für die PK-Untersuchungen mit Nonacog gamma erhielten die Patienten eine einzelne Infusion 75±5 I.E./kg Körpergewicht Nonacog gamma; bzgl. Immunine gibt es keine Angaben zur Dosierung bei PK-Untersuchungen.
Urasinski et al.	Nonacog gamma zur Behandlung von Blutungen nach Ermessen des Prüfarztes basierend auf der Wiederfindungsrate des Patienten	Nonacog gamma 40-80 I.E./kg Körpergewicht zweimal wöchentlich	Für die PK-Untersuchungen erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 75±5 I.E./kg Körpergewicht Nonacog gamma.
Valentino et al.	Nonacog alfa zur Behandlung von Blutungen, dosiert basierend auf dem Körpergewicht der Patienten und nach Ermessen des Prüfarztes.	Nonacog alfa einmal wöchentlich 100 I.E./kg Körpergewicht bzw. zweimal wöchentlich 50 I.E./kg Körpergewicht	Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten entweder eine einzelne Infusion Nonacog gamma mit 50 I.E./kg oder mit 100 I.E./kg Körpergewicht, je nach Studienarm.
Windyga et al.	Nonacog gamma zur Behandlung von Blutungen; Dosierung je nach Verletzungsart und Schwere der Blutung: Körpergewicht [kg] × erwünschter FIX-Anstieg [% oder I.E./dl] × 1,3 I.E./kg Körpergewicht	Nonacog gamma zweimal wöchentlich, 40-60 I.E./kg (max. 75 I.E./kg) Körpergewicht	Für die PK-Untersuchungen mit Nonacog gamma erhielten die Patienten eine einzelne Infusion 75±5 I.E./kg Körpergewicht Nonacog gamma
NCT00484185	Nonacog alfa nach Ermessen des Arztes	Nonacog alfa nach Ermessen des Arztes	–
a: keine Intervention geplant (Auswertung von Registerdaten). Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik			

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

Studie Gruppe	Anzahl Patienten		Studiendauer pro Patient ^a Median (Min; Max) Einheit	Alter (Jahre) Median (Min; Max)	Geschlecht m (%)	Ethnie		
	Ein- geschlossen	Behandelt / davon abgebrochen (%)				weiß	asiatisch	andere
Kavakli et al.	25	25 / 0	k. A.	31,3 (12,6) ^b	25 (100%)	k. A.	k. A.	k. A.
Lambert et al.	k. A.	34 ^c / 9 (26,5%)	32 (0,14; 60,71) Wochen	28,3 (12; 61) ^d	k. A.	24 (70,6%)	1 (2,9%)	9 (26,5%)
Bedarfsbehandlung	k. A.	7 ^c / k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Prophylaxe	k. A.	17 ^c / k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lissitchkov et al.	25	25 / 0	k. A. ^e	58,8 (8,68) ^b	25 (100%)	25 (100%)	0	0
Monahan et al.	25	25 / 2 (10,0%)	31,3 (7,9; 65,3) Wochen	2,0 (0,6; 4,0)	25 (100%)	18 (72,0%)	NA ^f	7 (28,0%) ^f
Solano Trujillo et al.								
Immunine	57	49 / 2 (4,1%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Patienten ≥12	k. A.	37 / 2 (5,4%)	44,5 (13; 69) ED	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kinder <12	k. A.	12 / 0	25,5 (19; 54) ED	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nonacog gamma ^g	46	44 / 0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Patienten ≥12	34	32 / 0	53 (50; 74) ED	29,5 (14; 55)	32 (100%)	k. A.	0	7 (21,9%)
Kinder <12	12	12 / 0	52,5 (50; 58) ED	7,5 (1; 10)	12 (100%)	25 (78,1%)	0	0
						12 (100%)		
Urasinski et al.	23	23 / 0	7,52 (4,3; 10,6) Monate	7,1 (1,8; 11,8)	23 (100%)	22 (95,7%)	0	1 (4,3%)
Kinder <6	11	11 / 0	7,75 (7,2; 8,9) Monate	3,4 (1,8; 6,0)	11 (100%)	10 (90,9%)	0	1 (9,1%)
Kinder 6-12	12	12 / 0	7,36 (4,3; 10,6) Monate	10,4 (7,1; 11,8)	12 (100%)	12 (100%)	0	0
Valentino et al.	50	47 / 6 (12,8%)	k. A. ⁱ	27,7 (13,9) ^b	47 (100%)	49 (98,0%)	0	1 (2,0)
100 → 2×50 I.E./kg ^h	–	22 / 3 (13,6)	k. A. ⁱ	31,7 (13,4) ^b	22 (100%)	21 (95,5%)	0	1 (4,5%)
2×50 → 100 I.E./kg ^h	–	25 / 3 (12,0%)	k. A. ⁱ	25,1 (14,4) ^b	25 (100%)	25 (100%)	0	0

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Studie Gruppe	Anzahl Patienten		Studiendauer pro Patient ^a Median (Min; Max) Einheit	Alter (Jahre) Median (Min; Max)	Geschlecht m (%)	Ethnie		
	Ein- geschlossen	Behandelt / davon abgebrochen (%)				weiß	asiatisch	andere
Windyga et al.	85	73 / 4 (5,5%)	k. A.	34,5 (12; 63) ^d	73 (100%)	61 (83,6)	5 (6,8)	7 (9,6)
Bedarfsbehandlung	15	14 / 0	k. A.	k. A.	14 (100%)	14 (100)	0	0
Prophylaxe	70	59 / 4 (6,8%)	6,03 (5,36; 9,13) Monate	k. A.	56 (100%) ^j	47 (83,9) ^j	4 (7,1) ^j	5 (9,0) ^j
NCT00484185	183	178 / 71 (39,9)	k. A.	25,1 (16,1) ^b	177 (99,4%)	k. A. ^k	k. A. ^k	k. A. ^k

a: Wo die tatsächliche Gesamtstudiendauer pro Patient nicht berichtet war, werden, sofern verfügbar, Angaben zur Behandlungsdauer dargestellt.
b: Mittelwert (SD)
c: Es wurden insgesamt 34 Patienten behandelt, wobei unklar ist wie viele Patienten eine Prophylaxe bzw. eine Bedarfsbehandlung erhielten. Berichtet wird nur die Per-Protocol Population (N=20). Vier Patienten wechselten im Studienzeitraum die Behandlungsgruppe und sind daher sowohl bei der Prophylaxe als auch bei der Bedarfsbehandlung erfasst.
d: Mittel (Min; Max).
e: Geplante Beobachtungsdauer: 12 Monate.
f: Patienten mit Ethnie „asiatisch“ und „andere“ gemeinsam berichtet.
g: Patienten, die die Studie mit Immunine vorzeitig abbrachen, konnten nicht an einer der Studien mit Nonacog gamma teilnehmen. Von den 47 Patienten, die die Studie mit Immunine abschlossen, konnte ein Patient nicht an der Studie mit Nonacog gamma teilnehmen, weil sein Studienzentrum geschlossen wurde.
h: Crossover Design: Eine Gruppe erhielt zunächst 100 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa wöchentlich für 16 Wochen erhielt und später 50 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa zweimal wöchentlich für 16 Wochen; die andere Gruppe wurde in umgekehrter Reihenfolge behandelt.
i: Die Anzahl der ED betrug während der wöchentlichen Behandlungsphase im Mittel 15,5 und während der zweimal wöchentlichen Behandlungsphase im Mittel 30,1.
j: Demographische Angaben beziehen sich auf die 56 Patienten, die ≥ 3 Monate Prophylaxe erhielten (vgl. Zahl der analysierten Patienten bei den Blutungsraten).
k: Die Studie wurde in Südkorea durchgeführt.

Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Nicht zutreffend; SD: Standardabweichung

Beschreibung der Studien mit anderen FIX-Produkten

Studie von Kavakli et al. (NCT01335061)

In der Studie mit der Registernummer NCT01335061 erhielten die Patienten für ca. 26 Wochen eine Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa gefolgt von einer einmal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa für ca. 52 Wochen (ClinicalTrials.gov, 2015b). Teilnehmen durften männliche Hämophilie B-Patienten im Alter von 12-65 Jahren, die eine FIX-Aktivität $\leq 2\%$ aufwiesen und mit FIX-Produkten vorbehandelt waren (≥ 100 ED), ohne bisher Hemmkörper gezeigt zu haben. Es wurden 25 Patienten eingeschlossen und alle behandelt. Ihr mittleres Alter (SD) betrug 31,3 (12,6) Jahre. Es gab keine Studienabbrüche. Berichtet werden Ergebnisse zu Blutungsraten, zur Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen und zu Sicherheitsendpunkten.

Studie von Lambert et al.

Bei der Studie von Lambert et al. handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Crossover Studie in der die PK-Eigenschaften von zwei Formulierungen von Nonacog alfa (BeneFIX) (Wasserlösung vs. Kochsalzlösung) verglichen wurden, gefolgt von einer 6-12 Monate dauernden *open-label* Behandlungsphase mit Nonacog alfa mit Kochsalzlösung als Prophylaxe und/oder Bedarfsbehandlung entsprechend der individuellen Verschreibung des Prüfarztes (Lambert et al., 2007). Teilnehmen durften Hämophilie B-Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, deren FIX-Aktivität $\leq 2\%$ betrug und die bereits FIX-Produkte erhalten hatten (≥ 150 ED) ohne Hemmkörper zu zeigen. Insgesamt wurden in der Studie 34 Patienten behandelt. Ergebnisse werden jedoch nur von 20 Patienten berichtet (Per-Protocol Population), von denen 17 eine Prophylaxe erhielten und sieben eine Bedarfsbehandlung (vier Patienten wechselten während der Studie die Behandlung und sind daher in beiden Gruppen erfasst). Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 28,3 Jahre (Spanne: 12-61 Jahre). Neun Patienten (27%) brachen die Studie vorzeitig ab. Die Studiendauer pro Patient lag im Median bei 32 Wochen (Spanne: 0-61 Wochen). Die Publikation enthält Ergebnisse zu Blutungsraten, zur Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, zu PK-Parametern, sowie zur Sicherheit.

Studie von Lissitchkov et al.

Lissitchkov et al. beschreiben eine einarmige, offene Studie, in der die Teilnehmer AlphaNine alle 3-4 Tage als Prophylaxe (durchgängig oder mit Unterbrechungen) und/oder als Bedarfsbehandlung anwendeten (Lissitchkov et al., 2011). Die zu untersuchende Studienpopulation bestand aus männlichen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren mit Hämophilie B und einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$, die bereits mit FIX-Produkte behandelt worden waren (≥ 150 ED), ohne dass Hemmkörper auftraten. Insgesamt wurden 25 Patienten eingeschlossen und alle behandelt. Ihr durchschnittliches Alter (SD) betrug 58,8 (8,68) Jahre. Die geplante Studiendauer betrug 12 Monate; es gab keine vorzeitigen Studienabbrüche. Die berichteten Endpunkte umfassen PK-Parameter, Ergebnisse zur Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, sowie zu Sicherheitsaspekten; Blutungsraten sind nicht berichtet.

Studie von Monahan et al.

In der prospektiven klinischen Studie von Monahan et al. konnten die Patienten eine Prophylaxe (1- bis 2-mal wöchentlich) oder eine Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa erhalten, je nach Verschreibung des Prüfarztes (wobei auch für die Patienten in der Prophylaxe die Bedarfsbehandlung von Blutungen vorgesehen war) (Monahan et al., 2010). Eingeschlossen werden durften ausschließlich Kinder im Alter <6 Jahre, die eine Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 1\%$ aufwiesen und bisher kein Hemmkörper gegen FIX gezeigt hatten. Eine Beschränkung auf vorbehandelte Patienten bestand nicht; dennoch wird die Studie im vorliegenden Studienpool berücksichtigt, da nur ein nicht-vorbehandelter Patient an ihr teilnahm. Insgesamt nahmen 25 Kinder an der Studie teil und wurden behandelt (eines davon war nicht-vorbehandelt und sechs wiesen vor Einschluss weniger als 20 Expositionstage auf). Das mediane Alter der Kinder betrug zwei Jahre (Spanne: 0-4 Jahre). Zwei Kinder (10%) brachen die Studie vorzeitig ab. Im Median nahmen die Kinder für 31,3 Wochen (Spanne: 8-65 Wochen) an der Studie teil. Ergebnisse, die berichtet werden, betreffen die Blutungsraten (nur für die Prophylaxe), PK-Parameter, die Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen und die Sicherheit.

Studie von Solano Trujillo et al. (NCT01128881)

Solano Trujillo et al. berichten Ergebnisse von Hämophilie B-Patienten, die von Immunine auf Nonacog gamma (RIXUBIS) wechselten (Solano Trujillo et al., 2014). Dabei handelt es sich um <12-jährige Teilnehmer einer pädiatrischen Studie zu Nonacog gamma (vgl. (Urasinski et al., 2015); NCT01488994) und 12-65-jährige Teilnehmer einer pivotalen Studie zu Nonacog gamma (vgl. (Windyga et al., 2014a; Windyga et al., 2014b)), die zunächst in einer prospektiven Studie mit Immunine (NCT01128881) behandelt wurden, um die nötige Vorbehandlung mit FIX-Produkten (≥ 150 ED) zu absolvieren. Die Behandlung mit Immunine erfolgte prophylaktisch bei Patienten ≥ 12 Jahren zweimal wöchentlich und bei Patienten <12 Jahren 1-, 2- oder >2-mal wöchentlich, wenn nötig auch häufiger. Die Behandlung mit Nonacog gamma erfolgte zweimal wöchentlich als Prophylaxe oder als Bedarfsbehandlung (nur Patienten ≥ 12 Jahren). Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung von Blutungen war bei allen Patienten vorgesehen. Insgesamt wurden 57 Patienten in die Studie mit Immunine eingeschlossen, von denen 49 behandelt wurden (37 Teilnehmer im Alter von <12 Jahren, zwölf Teilnehmer im Alter von ≥ 12 Jahren). Zwei Patienten brachen die Studie vorzeitig ab (4,1%). Die Behandlungsdauer mit Immunine belief sich in der Gruppe der Patienten im Alter von <12 Jahren im Median auf 25,5 ED (Spanne: 19-54 ED) und in der Gruppe der Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren auf 44,5 ED (Spanne: 13-69 ED). Von den Patienten aus der Studie mit Immunine wurden insgesamt 46 Patienten in eine der beiden Nonacog gamma-Studien aufgenommen, 34 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren und zwölf Patienten im Alter von <12 Jahren. Die Publikation umfasst Blutungsraten, PK-Parameter (Wiederfindungsraten - IR), sowie Sicherheitsergebnisse. Da es sich bei den berichteten Ergebnissen zu Nonacog gamma um Teilergebnisse aus der Studie von Urasinski et al. (Patienten <12 Jahre) bzw. der Studie von Windyga (Patienten ≥ 12 Jahre) handelt, welche nachfolgend bereits in die Ergebnisse einbezogen sind, werden aus der Publikation von Solano Trujillo et al. nur die Ergebnisse zu Immunine berücksichtigt.

Studie von Urasinski et al. (NCT01488994)

Die prospektive, offene Studie von Urasinski et al. untersuchte die Prophylaxe mit Nonacog gamma (zweimal wöchentlich) in männlichen Hämophilie B-Patienten im Alter von <12 Jahren (Urasinski et al., 2015). Voraussetzung für die Teilnahme waren eine FIX-Aktivität von $\leq 2\%$ sowie ≥ 50 ED Therapieerfahrung mit FIX-Produkten bei Kinder <6 Jahre und ≥ 150 ED bei Kindern ≥ 6 Jahre, ohne dass bisher Hemmkörper aufgetreten waren (ein Teil der Patienten sammelte die erforderliche Therapieerfahrung in einer Studie mit Immuline, vgl. Solano Trujillo et al.). Insgesamt wurden 23 Kinder eingeschlossen (elf davon im Alter von <6 Jahren). Das mediane Alter der Kinder betrug 7,1 Jahre (Spanne: 1,8-11,8 Jahre). Es gab keine vorzeitigen Studienabbrüche. Die Studiendauer pro Kind belief sich im Median auf 7,52 Monate (Spanne: 4,3-10,6 Monate). Berichtet werden Blutungsraten, PK-Parameter, sowie Sicherheitsergebnisse.

Studie von Valentino et al. (NCT00364182)

In der randomisierten *open-label* Crossover-Studie von Valentino et al. wurde Nonacog alfa einmal wöchentlich als Prophylaxe (100 I.E./kg Körpergewicht) mit Nonacog alfa zweimal wöchentliche als Prophylaxe (50 I.E./kg Körpergewicht) verglichen (ClinicalTrials.gov, 2011; Valentino et al., 2014). In der 16-wöchigen Phase zu Beginn der Studie (vor der Randomisierung) und in der achtwöchigen Wash-Out-Phase erhielten zudem alle Patienten eine reine Bedarfsbehandlung. Mögliche Teilnehmer waren männliche Hämophilie B-Patienten im Alter von 6-65 Jahren mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$. Es gab keine explizite Einschränkung auf vorbehandelte Patienten. Die Therapie mit einer FIX-Prophylaxe war ein Ausschlussgrund. Insgesamt wurden 50 Patienten eingeschlossen. In der ersten Phase der Studie (vor der Randomisierung) erhielten alle Patienten eine Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa; 47 Patienten wurden zu einer der beiden Sequenzen des Crossover-Designs randomisiert und erhielten dementsprechend eine Prophylaxe mit Nonacog alfa. Die durchschnittliche Behandlungsdauer belief sich während der einmal wöchentlichen Prophylaxe insgesamt auf 15,5 ED und während der zweimal wöchentlichen Prophylaxe insgesamt auf 30,1 ED. Das mittlere Alter (SD) dieser Patienten betrug 27,7 (13,9) Jahre. Sechs Patienten (12,8%) brachen die Studie vorzeitig ab. Die Quellen zu dieser Studie enthalten Ergebnisse zu Blutungsraten, zur Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, zu PK-Parametern sowie zur Sicherheit.

Aufgrund des mittleren Alters der Patienten wird die Studie im historischen Vergleich der Ergebnisse bei den Studien der Altersgruppe der Patienten ≥ 12 Jahren diskutiert, obwohl auch Kinder ≥ 6 Jahre an der Studie teilnehmen durften. Die tatsächliche Altersspanne der eingeschlossenen Patienten ist nicht bekannt. Valentino et al. geben jedoch an, dass die Mehrheit der Patienten ≥ 18 Jahre alt war.

Studie von Windyga et al. (NCT01174446)

Windyga et al. berichten über eine prospektive, offene Studie mit Nonacog gamma als Prophylaxe oder Bedarfstherapie (wobei auch für die Patienten mit Prophylaxe eine Bedarfsbehandlung von Blutungen vorgesehen war) (Windyga et al., 2014a; Windyga et al., 2014b; ClinicalTrials.gov, 2015a). Die zu untersuchende Population umfasste männliche

Hämophilie B-Patienten im Alter von 12-65 Jahren, die eine FIX-Aktivität von $\leq 2\%$ aufwiesen. Voraussetzung für die Teilnahme war eine Therapieerfahrung von ≥ 150 ED, ohne dass bisher Hemmkörper aufgetreten waren (ein Teil der Patienten sammelte die erforderliche Therapieerfahrung in einer Studie mit Immunine, vgl. (Solano Trujillo et al., 2014). Es wurden insgesamt 85 Patienten eingeschlossen, 73 Patienten erhielten eine Behandlung mit Nonacog gamma, 59 als Prophylaxe und 14 als Bedarfsbehandlung. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 34,5 Jahre (Spanne: 12-36 Jahre) (keine getrennten Angaben für die beiden Behandlungsregime). Vier Patienten (6,8%), die alle eine Prophylaxe erhalten hatten, brachen die Studie ab. Die mediane Studiendauer pro Patient betrug in der Prophylaxe ca. sechs Monate (Spanne: 5,4-9,1 Monate). In den verschiedenen Quellen finden sich Angaben zu Blutungsraten, zur Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Sicherheit.

Studie mit der Registernummer NCT00484185

Bei der Studie mit der Registernummer NCT00484185 handelt es sich um eine in Südkorea durchgeführte Post-Marketing-Beobachtungsstudie von Patienten, die Nonacog alfa erhielten oder für die eine Behandlung mit Nonacog alfa geplant war (ClinicalTrials.gov, 2013). Dabei erfolgte die Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe). Es wurden 183 Patienten eingeschlossen und unter denen 178 auch behandelt wurden. Bis auf eine Patientin waren alle Teilnehmer männlich (99,4%). Das mittlere Alter (SD) betrug 25,1 (16,1) Jahre. Die geplante Beobachtungsdauer waren sechs Monate. Allerdings brachen 71 Teilnehmer (40%) die Studie vorzeitig ab. Die Angaben umfassen Ergebnisse zu Blutungsraten, zur Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen und zu Sicherheitsaspekten. Da keine separaten Blutungsraten für Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung vorliegen, wird die Studie beim historischen Vergleich der Blutungsraten nur der Vollständigkeit halber aufgeführt, jedoch nicht in den Vergleich einbezogen.

Aufgrund des mittleren Alters der Patienten wird die Studie im historischen Vergleich der Ergebnisse bei den Studien der Altersgruppe der Patienten ≥ 12 Jahren diskutiert, obwohl auch Kinder ≤ 12 Jahren an der Studie teilnehmen durften. Die tatsächliche Altersspanne der eingeschlossenen Patienten ist nicht bekannt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation besteht nahezu ausschließlich aus männlichen Hämophilie B-Patienten. Hämophilie B folgt einem rezessiven, X-chromosomalen Erbgang, weshalb die phänotypisch manifestierte Erkrankung nahezu ausschließlich bei Männern auftritt. Die hier eingeschlossene Zielpopulation spiegelt daher den (deutschen) Versorgungskontext in diesem Punkt adäquat wider.

Da es sich bei Hämophilie B um eine Erbkrankheit handelt, gibt es keine spezifische Altersverteilung der Erkrankung. Dem entsprechend wurde in den hier dargestellten Studien ein breites Altersspektrum untersucht. In Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 wurden Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren eingeschlossen; Studie CSL654_3002 wurde mit Kindern und Jugendlichen im Alter von < 12 Jahren durchgeführt. In Studie CSL654_3003

wurden Patienten eingeschlossen, die vorher bereits an den Studien CSL654_3001 oder CSL654_3002 teilgenommen hatten. Das mediane Alter lag in den Studien CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_3003 zwischen 25 und 30 Jahren, in Studie CSL654_3002 bei fünf Jahren. Auch das Altersspektrum der betrachteten Studien bildet somit den (deutschen) Versorgungsalltag adäquat ab.

Hämophilie B wird in die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt in Abhängigkeit der Menge des vorhandenen FIX-Plasmaspiegels im Blut. Neben der Einteilung entsprechend des FIX-Plasmaspiegels, werden auch Schweregradeinteilungen verwendet, die sich an der klinischen Symptomatik der Patienten, etwa der Blutungshäufigkeit, orientieren. Je nach Schweregrad der Erkrankung wird diese erst im Laufe des Lebens diagnostiziert und bedarf mitunter auch nur bedingt einer FIX-Substitution. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie eine prophylaktische Dauerbehandlung zur Vermeidung von Arthropathien. Bei Erwachsenen wird der Einsatz einer Dauerbehandlung patientenindividuell entschieden. In den hier betrachteten Studien wurden in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der EMA (European Medicines Agency, 2015a) nur Patienten mit schwerer Hämophilie B mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$ eingeschlossen. Die EMA hat bislang für alle FIX-Produkte, die sämtlich aufgrund von Studien, die diesen Empfehlungen folgen, zugelassen wurden, das Anwendungsgebiet auf alle Patienten mit Hämophilie B, unabhängig vom Schweregrad, erweitert. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse der in den Studien durchgeführten Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie B ebenfalls auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen lassen.

In der Zusammenschau kann die in diesem Dossier dargestellte Studienpopulation zu Albutrepenonacog alfa hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

In die Studien zu anderen FIX-Produkten, die für den historischen Vergleich herangezogen werden, waren grundsätzlich männliche Patienten aller Altersgruppen eingeschlossen. Wie in den Studien mit Albutrepenonacog alfa wurden auch in diese Studien nur Patienten mit schwerer Hämophilie B behandelt. Von der Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungskontext kann daher in gleichem Maße wie bei den Studien zu Albutrepenonacog alfa ausgegangen werden.

4.3.2.3.2 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 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa und anderen FIX-Produkten

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit Albutrepenonacog alfa							
CSL654_2004	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
CSL654_3001	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
CSL654_3002	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
CSL654_3003	– ^a	nein	nein	nein	ja	ja	– ^b
Studien mit anderen FIX-Produkten							
Kavakli et al.	– ^a	nein	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^b
Lambert et al.	k. A.	ja/nein ^d	ja/nein ^d	ja/nein ^d	unklar ^c	ja	– ^{b, d}
Lissitchkov et al.	– ^a	nein	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^b
Monahan et al.	– ^a	nein	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^b
Solano Trujillo et al.	– ^a	nein	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^b
Urasinski et al.	– ^a	nein	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^b
Valentino et al.	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	unklar ^c	ja	– ^{b, e}
Windyga et al	k. A.	ja/nein ^f	ja/nein ^f	ja/nein ^f	unklar ^c	ja	– ^{b, f}
NCT00484185	– ^a	nein	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^b
<p>a: Nichtrandomisierte Studie.</p> <p>b: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).</p> <p>c: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.</p> <p>d: Doppelblinder, randomisierter Vergleich der PK von zwei unterschiedlichen Formulierungen desselben Präparats (Nonacog alfa) anhand eines Crossover-Designs; danach open-label Behandlung mit der neuen Formulierung (ohne Kontrollgruppe).</p> <p>e: Offener Vergleich von zwei verschiedenen Behandlungsfrequenzen (Nonacog alfa einmal wöchentlich vs. Nonacog alfa zweimal wöchentlich) anhand eines randomisierten Crossover-Designs.</p> <p>f: Doppelblinder, randomisierter Vergleich der PK von Nonacog gamma mit Nonacog alfa anhand eines Crossover-Designs; danach open-label Behandlung mit Nonacog gamma (ohne Kontrollgruppe).</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe; PK: Pharmakokinetik</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Bei den Studien zu Albutrepenonacog alfa handelt es sich um die pivotalen, zulassungsbegründenden Studien. Diese wurden im Einklang mit den Vorgaben der Guideline der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus Humanplasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-Präparate durchgeführt (European Medicines Agency, 2015a). Trotz des nicht-kontrollierten Designs genügen diese Studien anerkannten Standards, die – die Besonderheiten der Indikation berücksichtigend – aussagekräftige Nachweise zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulassen. Für die Studien zu Albutrepenonacog alfa liegen klinische Studienberichte vor, die eine vollständige und damit unverzerrte Einschätzung aller betrachteten Endpunkte ermöglichen. Dem gegenüber wurden zu den anderen FIX-Präparaten öffentlich zugängliche Studieninformationen aus Publikationen oder Studienregistereinträgen als Quelle herangezogen.

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 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 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Annualisierte Blutungsrate	Faktorverbrauch in der Prophylaxe	Pharmakokinetik	Behandlung von Blutungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern	Mortalität
Studien mit Albutrepenonacog alfa								
CSL654_2004	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
CSL654_3001	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
CSL654_3002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CSL654_3003 ^a	ja ^b	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja
Studien mit anderen FIX-Produkten								
Kavakli et al.	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Lambert et al.	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Lissitchkov et al.	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Monahan et al.	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Solano Trujillo et al.	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
Urasinski et al.	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Valentino et al.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Windyga et al.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
NCT00484185	ja	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja
a: Die Extensionsstudie CSL654_3003 läuft zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch. Es sind daher noch nicht für alle Endpunkte Ergebnisse verfügbar.								
b: Ergebnisse zu den annualisierten Blutungsraten liegen bisher nur für einen Teil der Patienten vor (sechs Kinder <12 Jahren mit einer 14-tägigen Behandlungsfrequenz).								

4.3.2.3.3.1 Annualisierte Blutungsrate – 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 4-45: Operationalisierung des Endpunkts annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	Die annualisierte Blutungsrate eines Patienten wurde wie folgt definiert: <i>Anzahl der behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden / (Anzahl der Tage vom Beginn der Behandlungsphase bis zur Beendigung der Studie / 365,25)</i> Traten mehrere Blutungen an einem Tag auf, so wurde dies als ein Ereignis gewertet. Es wurden nur Blutungen berücksichtigt, die einer Behandlung bedurften. Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand deskriptiver Statistiken (arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Median, erstens und drittes Quartil, Minimum, Maximum). Neben der Gesamtrate der Blutungen erfolgt eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch). Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten.
CSL654_3001	Die Operationalisierung erfolgte weitgehend analog zu Studie CSL654_2004. Für Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Blutungsrate durch einen fehlenden Wert ersetzt (mit Ausnahme von Patienten in der Bedarfsbehandlung, die ≥12 Blutungen aufwiesen). Neben der Gesamtrate der Blutungen steht auch eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch) sowie Lokalität (Gelenk) zur Verfügung.
CSL654_3002	Die Operationalisierung erfolgte weitgehend analog zu Studie CSL654_2004. Für Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Blutungsrate als fehlend betrachtet und durch den Mittelwert der übrigen Blutungsraten ersetzt (mit Ausnahme von Patienten, die die Behandlung wegen „lack of efficacy“ abbrachen; für diese wurde der fehlende Wert durch das Maximum der übrigen Blutungsraten ersetzt). Neben der Gesamtrate der Blutungen steht auch eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch) sowie Lokalität (Gelenk) zur Verfügung.
CSL654_3003	Die Studie läuft zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch; der Endpunkt annualisierte Blutungsrate wurde im Rahmen der bisher vorliegenden Interimanalyse noch nicht berücksichtigt. Es liegen bisher nur Ergebnisse von einem Teil der Patienten, nämlich von sechs Kindern <12 Jahren mit einer 14-tägigen Behandlungsfrequenz vor. Die Operationalisierung erfolgte weitgehend analog zu Studie CSL654_2004. Für Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Blutungsrate durch einen fehlenden Wert ersetzt. Neben der Gesamtrate der Blutungen steht auch eine Differenzierung nach Ätiologie (spontane Blutungen) zur Verfügung.
Studien mit anderen FIX-Produkten	
Kavakli et al.	Berichtet ist die annualisierte Blutungsrate separat für die Prophylaxe und für die Bedarfsbehandlung. Die annualisierte Blutungsrate wurde wie folgt definiert: <i>Anzahl der Blutungen / (Anzahl der Tage in der Behandlungsperiode / 365,25)</i> Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand der im Register verfügbaren deskriptiven Statistiken.
Lambert et al.	Berichtet ist die annualisierte Blutungsrate in der Prophylaxe, wobei es sich vermutlich um eine crude Rate handelt (d. h. Summe der Anzahl der Blutungen aller Patienten geteilt durch die Summe der Beobachtungsdauer für alle Patienten). Neben der Gesamtrate der Blutungen erfolgt eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan). Dargestellt wird im Folgenden die berichtete crude annualisierte Blutungsrate; weitere deskriptive Statistiken sind nicht verfügbar.
Lissitchkov et al.	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>

Studie	Operationalisierung
Monahan et al.	Berichtet ist die annualisierte Blutungsrate in der Prophylaxe, wobei es sich vermutlich um eine krude Rate handelt (d. h. Summe der Anzahl der Blutungen aller Patienten geteilt durch die Summe der Beobachtungsdauer für alle Patienten). Neben der Gesamtrate der Blutungen erfolgt eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch) sowie Lokalität (Gelenk). Dargestellt wird im Folgenden die berichtete krude annualisierte Blutungsrate; weitere deskriptive Statistiken sind nicht verfügbar. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mehr als 30 Expositionstage während der Studie hatten.
Solano Trujillo et al.	Berichtet ist die annualisierte Blutungsrate in der Prophylaxe (keine Angaben zur Berechnung). Neben der Gesamtrate der Blutungen erfolgt eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan). Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand der in der Publikation verfügbaren deskriptiven Statistiken.
Urasinski et al.	Die annualisierte Blutungsrate wurde wie folgt definiert: <i>(Anzahl der Blutungsepisoden / Behandlungszeitraum [Tage]) * 365,25</i> Neben der Gesamtrate der Blutungen erfolgt eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch) sowie Lokalität (Gelenk). Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand der in der Publikation verfügbaren deskriptiven Statistiken.
Valentino et al.	Die annualisierte Blutungsrate wurde wie folgt definiert: <i>Anzahl der Blutungsereignisse / (Anzahl der Tage mit dem entsprechenden Regime / 365,25)</i> Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand der in der Publikation verfügbaren deskriptiven Statistiken.
Windyga et al.	Die annualisierte Blutungsrate wurde wie folgt definiert: <i>(Anzahl der Blutungsepisoden / Behandlungszeitraum [Tage]) * 365,25</i> Berechnet wurde die annualisierte Blutungsrate in der Prophylaxe nur für Patienten, die ≥ 3 Monate lang behandelt wurden. Neben der Gesamtrate der Blutungen erfolgt eine Differenzierung nach Ätiologie (spontan bzw. traumatisch) sowie Lokalität (Gelenk). Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand der in der Publikation verfügbaren deskriptiven Statistiken.
NCT00484185	Die annualisierte Blutungsrate wurde wie folgt definiert: <i>Anzahl der behandlungsbedürftigen Blutungen / (Zeitraum / 365,25)</i> Dargestellt wird im Folgenden die annualisierte Blutungsrate anhand der im Register verfügbaren deskriptiven Statistiken (keine separaten Ergebnisse für Prophylaxe und Bedarfsbehandlung verfügbar).
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	unklar ^b	unklar ^b	ja	– ^a
Studien mit anderen FIX-Produkten						
Kavakli et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Lambert et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^a
Monahan et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Solano Trujillo et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^a
Urasinski et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Valentino et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^a
Windyga et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^c	ja	– ^a
NCT00484185	– ^a	nein	nein	unklar ^c	ja	– ^a
<p>a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).</p> <p>b: Da es sich um eine laufende Studie handelt, liegen Ergebnisse zu den annualisierten Blutungsraten bisher nur für einen Teil der Patienten vor (sechs Kinder <12 Jahren mit einer 14-tägigen Behandlungsfrequenz).</p> <p>c: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen zentralen Endpunkt im Indikationsgebiet. Die Dokumentation von Blutungen im Alltag erfolgt durch den Patienten selbst oder durch seinen Betreuer. In den Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden die Blutungen über ein elektronisches Tagebuch der Patienten erfasst. Die Angaben zur

Berechnung der Blutungsraten und die Ergebnisse konnten für die Studien mit Albutrepenonacog alfa direkt aus den Studienberichten extrahiert werden, während man bei den anderen FIX-Produkten auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Studie CSL654_2004					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (7-tägige Behandlungsfrequenz)					
Spontane Blutungen	13	1,26 (1,497)	1,13	0,00; 2,27	0,0; 4,5
Traumatische Blutungen	13	3,10 (3,851)	2,26	0,00; 4,52	0,0; 12,7
Gelenkblutungen	– ^a				
Gesamtrate	13	4,35 (4,674)	2,27	0,00; 8,09	0,0; 14,0
Bedarfsbehandlung					
Spontane Blutungen	4	21,74 (3,998)	22,22	18,74; 24,74	16,6; 25,9
Traumatische Blutungen	4	5,06 (6,388)	3,48	0,00; 10,12	0,0; 13,3
Gelenkblutungen	– ^a				
Gesamtrate	4	26,80 (2,696)	26,88	24,74; 28,86	23,56; 29,88
Studie CSL654_3001					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (Arm 1: alle Behandlungsfrequenzen)					
Spontane Blutungen	38 ^b	0,70 (1,067)	0,00	0,00; 1,17	0,0; 3,6
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	– ^a				
Gesamtrate	38 ^b	1,57 (1,629)	1,06	0,00; 2,63	0,0; 5,7
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	38 ^b	0,52 (1,116)	0,00	0,00; 0,00	0,0; 4,5
Traumatische Blutungen	38 ^b	0,73 (1,121)	0,00	0,00; 1,49	0,0; 4,1
Gelenkblutungen	38 ^b	0,89 (1,436)	0,00	0,00; 1,53	0,0; 4,7
Gesamtrate	38 ^b	1,24 (1,780)	0,00	0,00; 1,87	0,0; 6,0
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 10-tägig)					
Spontane Blutungen	7	0,13 (0,334)	0,00	0,00; 0,00	0,0; 0,9
Traumatische Blutungen	7	0,69 (1,232)	0,00	0,00; 1,78	0,0; 3,0
Gelenkblutungen	7	0,34 (0,615)	0,00	0,00; 0,88	0,0; 1,5
Gesamtrate	7	0,82 (1,195)	0,00	0,00; 1,78	0,0; 3,0
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Spontane Blutungen	21	1,07 (2,114)	0,00	0,00; 1,00	0,0; 7,3
Traumatische Blutungen	21	0,60 (0,778)	0,00	0,00; 1,00	0,0; 2,1
Gelenkblutungen	21	1,42 (2,708)	0,00	0,00; 1,04	0,0; 9,1
Gesamtrate	21	1,96 (2,653)	1,08	0,00; 2,70	0,0; 9,1
Bedarfsbehandlung (Arm 2)					
Spontane Blutungen	22	13,26 (8,613)	11,57	7,69; 17,03	0,0; 39,5
Traumatische Blutungen	22	6,33 (5,197)	5,69	2,00; 10,38	0,0; 18,4
Gelenkblutungen	22	15,70 (10,683)	15,30	9,77; 20,82	0,0; 46,1
Gesamtrate	22	20,28 (8,616)	18,65	16,70; 25,53	2,0; 46,1
Prophylaxe (Arm 2: Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	18	0,73 (1,205)	0,00	0,00; 0,96	0,0; 4,2
Traumatische Blutungen	18	2,06 (4,069)	0,00	0,00; 3,02	0,0; 16,9
Gelenkblutungen	18	2,45 (3,705)	1,19	0,00; 3,85	0,0; 15,5
Gesamtrate	18	2,87 (4,954)	1,19	0,00; 4,06	0,0; 21,1

(Fortsetzung auf nächster Seite)

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Studie CSL654_3002					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	27	0,57 (0,942)	0,00	0,00; 0,91	0,0; 3,5
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	27	1,42 (1,822)	0,99	0,00; 2,33	0,0; 6,9
Gesamtrate	27	3,78 (3,311)	3,12	0,91; 5,91	0,0; 10,7
Alter <6 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	12	0,08 (0,287)	0,00	0,00; 0,00	0,0; 1,0
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	12	1,20 (1,993)	0,50	0,00; 1,45	0,0; 6,9
Gesamtrate	12	4,22 (3,561)	2,64	2,00; 6,48	0,0; 10,7
Alter 6 bis <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Spontane Blutungen	15	0,96 (1,103)	0,78	0,00; 1,99	0,0; 3,5
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	15	1,60 (1,722)	1,13	0,00; 2,36	0,0; 6,0
Gesamtrate	15	3,44 (3,178)	3,39	0,76; 5,91	0,0; 9,5
Studie CSL654_3003^c					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Spontane Blutungen	6	0,65 (1,121)	0,00	0,00; 1,18	0,0; 2,73
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	– ^a				
Gesamtrate	6	3,11 (3,016)	3,46	0,00; 3,55	0,0; 8,18
a: Nicht berichtet					
b: Zwei der insgesamt 40 Patienten in Arm 1 der Studie CSL654_3001 wurden aufgrund einer Behandlungsdauer von insgesamt <12 Wochen nicht in die Analyse der Blutungsraten einbezogen.					
c: Es handelt sich um eine Auswertung für die Teilpopulation der Studie, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde. Alle sechs Patienten in der Auswertung hatten zuvor an der Studie CSL654_3002 teilgenommen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der vorliegenden Auswertung (28. Juli 2015) wiesen die sechs Patienten im Median eine Behandlungsdauer in der Studie CSL654_3003 von 263 Tagen auf (CSL Behring, 2016a).					
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung					

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Studie CSL654_2004

In der Studie CSL654_2004 wurde bei den Patienten in der Prophylaxe (Behandlung alle sieben Tage) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 1,1 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 2,3 verzeichnet.

In der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung betrug die annualisierte Spontanblutungsrate 22,2 und die annualisierte Gesamtblutungsrate 26,9 im Median.

Studie CSL654_3001

In Studie CSL654_3001 ergab sich während der Prophylaxe in Arm 1 mit allen drei untersuchten Regimen – Behandlung alle sieben Tage, alle zehn Tage und alle vierzehn Tage – jeweils eine mediane Spontanblutungsrate von 0,0 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtblutungsrate belief sich während der Prophylaxe in Arm 1 unter Berücksichtigung aller Behandlungsfrequenzen auf 1,1 Blutungen pro Jahr.

In Arm 2 betragen die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate der Patienten während der Bedarfsbehandlung 11,6 bzw. 18,7 im Median (13,3 bzw. 20,3 im Mittel). Somit zeigten diese Patienten eine deutliche Reduktion ihrer Blutungsrate im Vergleich zum Zwölfmonatszeitraum vor der Studie (mittlere Spontanblutungsrate 16,6; mittlere Gesamtblutungsrate 24,3; vgl. Tabelle 4-39). Dies deutet daraufhin, dass auch Patienten in der Bedarfsbehandlung von der verlängerten Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa profitieren können, welche nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet (CSL Behring, 2014). Nach dem Wechsel der Patienten in Arm 2 auf eine Prophylaxe-Behandlung (alle sieben Tage) zeigten diese im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 1,2). Im intra-individuellen Vergleich erreichten Patienten durch die Umstellung auf die Prophylaxe im Median eine 100%ige Reduktion ihrer annualisierten Spontanblutungsrate (Spanne: 82,8%-100%) (CSL Behring, 2014).

Kinder <12 Jahre*Studie CSL654_3002*

In der Studie CSL654_3002, in der alle Kinder eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle sieben Tage erhielten, ergab sich insgesamt eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0. Die annualisierte Gesamtblutungsrate betrug 3,1 im Median. Bei den Kindern im Alter <6 Jahren lag die annualisierte Spontanblutungsrate im Median bei 0,0 (Gesamtblutungsrate 2,6) und bei den Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren bei 0,78 (Gesamtblutungsrate 3,4).

Vor Beginn der Studie wiesen drei Patienten Zielgelenke auf (d. h. Gelenke mit mehr als drei spontanen Einblutungen innerhalb eines zusammenhängenden Sechsmonatszeitraums). Während der Studie verschwanden alle Zielgelenke (CSL Behring, 2015b).

Studie CSL654_3003

Die Kinder in der zur Verfügung stehenden Auswertung der Extensionsstudie CSL654_3003, die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 14 Tage erhielten, zeigten eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 im Median (Gesamtblutungsrate 3,46).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Immune: Solano Trujillo et al.					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (1 oder ≥2 × wöchentlich)					
Spontane Blutungen	6	2,0 (4,86)	0,0	k. A.	0; 11,9
Traumatische Blutungen	6	3,7 (3,18)	4,5	k. A.	0; 7,9
Gelenkblutungen	6	0 (0)	0,0	k. A.	0; 0
Gesamtrate	6	5,7 (7,33)	4,5	k. A.	0; 19,9
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (2 × wöchentlich)					
Spontane Blutungen	26	2,0 (3,58)	0,0	k. A.	0; 15,6
Traumatische Blutungen	26	1,9 (4,12)	0,0	k. A.	0; 18,7
Gelenkblutungen	26	3,7 (6,99)	1,0	k. A.	0; 34,3
Gesamtrate	26	4,3 (7,63)	2,1	k. A.	0; 37,5
Nonacog alfa: Kavakli et al.					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (1 × wöchentlich)					
Spontane Blutungen	25	2,6 (4,1)	1,0	k. A.	0; 13,8
Traumatische Blutungen	25	1,0 (1,6)	1,0	k. A.	0; 6,9
Gelenkblutungen	25	2,1 (3,2)	0,0	k. A.	0; 9,8
Gesamtrate	25	3,6 (4,6)	2,0	k. A.	0; 13,8
Bedarfsbehandlung					
Spontane Blutungen	25	23,1 (17,1)	22,4	k. A.	0; 54,2
Traumatische Blutungen	25	9,9 (14,5)	4,1	k. A.	0; 52,2
Gelenkblutungen	25	27,7 (16,9)	28,7	k. A.	2,2; 69,9
Gesamtrate	25	32,9 (17,4)	33,6	k. A.	6,1; 69,0
Nonacog alfa: Lambert et al.					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (1-3 × wöchentlich, gemäß Verschreibung des Prüfarztes)					
Spontane Blutungen	17	0,72 ^b	k. A.	k. A.	k. A.
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	– ^a				
Gesamtrate	17	3,11 ^b	k. A.	k. A.	k. A.
Bedarfsbehandlung					
Spontane Blutungen	7	10,84 ^b	k. A.	k. A.	k. A.
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	– ^a				
Gesamtrate	7	21,84 ^b	k. A.	k. A.	k. A.
Nonacog alfa: Monahan et al.					
Alter <6 Jahre					
Prophylaxe (1-2 × wöchentlich)					
Spontane Blutungen	22	0,58 ^b	k. A.	k. A.	k. A.
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	22	1,0 ^b	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtrate	22	3,7 ^b	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung auf nächster Seite)

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Nonacog alfa: NCT00484185					
keine Altersbeschränkung					
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung (nach Ermessen des Prüfarztes)					
Spontane Blutungen	– ^a				
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	– ^a				
Gesamtrate	135	84,25 (125,35)	k. A.	k. A.	k. A.
Nonacog alfa: Valentino et al.					
Alter 6 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (1 × wöchentlich, 100 I.E./kg Körpergewicht)					
Spontane Blutungen	44	3,5 (8,9)	k. A.	k. A.	k. A.
Traumatische Blutungen	44	0,9 (3,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Gelenkblutungen	44	3,6 (8,3)	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtrate	44	4,6 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Prophylaxe (2 × wöchentlich, 50 I.E./kg Körpergewicht)					
Spontane Blutungen	44	1,7 (4,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Traumatische Blutungen	44	1,2 (4,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Gelenkblutungen	44	1,9 (4,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtrate	44	2,6 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Bedarfsbehandlung (sechszehnwöchige Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie)					
Spontane Blutungen	50	21,8 (20,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Traumatische Blutungen	50	12,5 (13,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Gelenkblutungen	50	25,4 (19,1)	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtrate	50	35,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Bedarfsbehandlung (achtwöchige Bedarfsbehandlungsphase während der Wash-Out Periode)					
Spontane Blutungen	43	19,9 (22,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Traumatische Blutungen	43	11,2 (14,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Gelenkblutungen	43	24,3 (21,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtrate	– ^a				
Nonacog gamma: Urasinski et al.					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (2 × wöchentlich)					
Spontane Blutungen	23	k. A.	0,0	0,0; 0,0	k. A.
Traumatische Blutungen	23	k. A.	0,0	0,0; 4,0	k. A.
Gelenkblutungen	23	k. A.	0,0	0,0; 1,6	k. A.
Gesamtrate	23	k. A.	2,0	0,0; 4,2	k. A.
Alter <6 Jahre					
Prophylaxe (2 × wöchentlich)					
Spontane Blutungen	11	k. A.	0,0	0; 0	k. A.
Traumatische Blutungen	11	k. A.	1,9	0; 3,6	k. A.
Gelenkblutungen	11	k. A.	0,0	0; 0	k. A.
Gesamtrate	11	k. A.	2,0	0; 3,9	k. A.
Alter 6 bis 12 Jahre					
Prophylaxe (2 × wöchentlich)					
Spontane Blutungen	12	k. A.	0,0	0; 0	k. A.
Traumatische Blutungen	12	k. A.	1,8	0; 5,0	k. A.
Gelenkblutungen	12	k. A.	0,0	0; 2,0	k. A.
Gesamtrate	12	k. A.	1,8	0; 7,1	k. A.

(Fortsetzung auf nächster Seite)

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Nonacog gamma: Windyga et al.					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (2 × wöchentlich)					
Spontane Blutungen	56	1,72 (3,26)	0,0	k. A.	0; 15,6
Traumatische Blutungen	56	1,70 (2,80)	0,0	k. A.	0; 10,7
Gelenkblutungen	56	2,85 (4,25)	0,0	k. A.	0; 21,5
Gesamtrate	56	4,26 (5,80)	1,99	k. A.	0; 23,4
Bedarfsbehandlung					
Spontane Blutungen	– ^a				
Traumatische Blutungen	– ^a				
Gelenkblutungen	– ^a				
Gesamtrate	14	33,87 (17,37)	k. A.	k. A.	k. A.
a: Nicht berichtet.					
b: Es handelt sich dem Anschein nach um eine krude Blutungsrate (kein Mittelwert).					
c: Least Squares Mittelwert.					
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung					

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Prophylaxe

Für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Immunine berichten **Solano Trujillo et al.** eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 4,5). In der Studie von **Kavakli et al.** betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate während der einmal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa 1,0 (Gesamtblutungsrate 2,0). **Lambert et al.**, die keine medianen Blutungsraten angeben, beschreiben eine krude annualisierte Blutungsrate von 0,7 (Gesamtblutungsrate 3,1) während der ein- bis dreimal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa. Für die Studie **NCT00484185** ist keine Spontanblutungsrate verfügbar; die Gesamtblutungsrate während der Behandlung mit Nonacog alfa (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) wird mit 84,3 als Mittelwert beziffert. **Valentino et al.**, deren Studie ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre beinhaltet, berichten ebenfalls keine medianen Blutungsraten. Im Mittel lag die annualisierte Spontanblutungsrate während der einmal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa bei 3,5 (Gesamtblutungsrate 4,6) und während der zweimal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa bei 1,7 (Gesamtblutungsrate 2,6). In der Studie von **Windyga et al.** zu Nonacog gamma ergab sich während der zweimal wöchentlichen Prophylaxe eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 1,99).

Die Tabelle 4-49 bietet eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte Spontanblutungsrate der verschiedenen FIX-Produkte (einschließlich Albutrepenonacog alfa). Um die Ergebnisse verschiedener Studien zusammenzufassen wurde auf die Mittelwerte zurückgegriffen und für jedes der FIX-Produkte ein gepoolter Wert ermittelt. Hierzu wurden die einzelnen Mittelwerte entsprechend der Patientenzahlen gewichtet. Die Studie

NCT00484185 wurde nicht berücksichtigt, da keine separaten Ergebnisse für die Prophylaxe vorliegen.

Die gepoolte annualisierte Spontanblutungsrate für Patienten, die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa erhielten, liegt bei 0,78. Für die Prophylaxe mit Nonacog alfa wurde eine gepoolte annualisierte Spontanblutungsrate von 2,2 ermittelt (berücksichtigt man nicht die Studie von Valentino et al., die ggf. auch Kinder enthält, ergibt sich ein gepoolter Wert von 1,8). Zur Prophylaxe mit Immunine und Nonacog gamma liegt jeweils nur eine Studie vor, aus der die gepoolte Blutungsrate direkt resultiert: somit beträgt die gepoolte annualisierte Spontanblutungsrate für Immunine 2,0 und für Nonacog gamma 1,72.

Im Vergleich der FIX-Produkte wurde demnach die niedrigste Spontanblutungsrate mit Albutrepenonacog alfa erreicht.

Eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte Gesamtblutungsrate der verschiedenen FIX-Produkte findet sich in Tabelle 4-50. Auch hier ist für Albutrepenonacog alfa tendenziell eine niedrigere Blutungsrate zu verzeichnen als für die anderen FIX-Produkte.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten seltener Blutungen auftreten. Somit spiegelt sich die längere Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa wie erwartet in einer geringeren Blutungsneigung der Patienten wider.

Beachtenswert ist zudem, dass sich in der zentralen pivotalen Phase-II/III-Studie zu Albutrepenonacog alfa (CSL654_3001), in der eine Applikationsfrequenz von bis zu 14 Tagen möglich war, besonders niedrige Blutungsraten ergaben (sowohl in Bezug auf spontane Blutungen als auch insgesamt). In dieser Studie zeigte sich eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,00 (Gesamtblutungsrate 1,06) im Median und von 0,70 (Gesamtblutungsrate 1,57) im Mittel.

Tabelle 4-49: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13 ^a	alle 7 Tage	≥ 12 Jahre	1,13	1,26
	CSL654_3001	38 ^a	gesamt (alle 7, 10 oder 14 Tage)	≥ 12 Jahre	0	0,70
	s.o.	38	alle 7 Tage	s.o.	0	0,52
	s.o.	7	alle 10 Tage	s.o.	0	0,13
	s.o.	21	alle 14 Tage	s.o.	0	1,07
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)^b		40				0,78
Immunine	Solano Trujillo et al.	26	2 x pro Woche	≥ 12 Jahre	0	2,0
Immunine		26				2,0
Nonacog alfa	Lambert et al.	17	1-3 x pro Woche	≥ 12 Jahre	k. A.	0,72 ^c
	Valentino et al. ^d	44	1 x pro Woche	≥ 6 Jahre ^e	k. A.	3,5
	s.o.	44	2 x pro Woche	s.o.	k. A.	1,7
	Kavakli et al.	25	1 x pro Woche	≥ 12 Jahre	1,0	2,6
Nonacog alfa (gepoolt)^f		86				2,2
Nonacog gamma	Windyga et al.	56	2 x pro Woche	≥ 12 Jahre	0	1,72
Nonacog gamma		56				1,72
<p>a: Von den 13 Patienten im Prophylaxe-Arm in der Studie CSL654_2004 wurden später 11 Patienten in die Studie CSL654_3001 in Arm 1 (Prophylaxe) eingeschlossen. In der Studie CSL654_3001 liegen in Arm 1 (Prophylaxe) von 38 Patienten Ergebnisse zu den Blutungsraten vor, von denen 27 zuvor nicht an der Studie CSL654_2004 teilgenommen haben. Somit sind für insgesamt 40 Patienten Ergebnisse verfügbar, die in der Studie CSL654_2004 und/oder in der Studie CSL654_3001 (Arm 1) eine Prophylaxe erhielten.</p> <p>b: Gewichtetes Mittel: Für die 2/42 Patienten, die ausschließlich an der Studie CSL654_2004 teilnahmen, sowie die 29/42 Patienten, die ausschließlich an Studie CSL654_3001 teilnahmen, wurde zur Berechnung der gepoolten Blutungsrate direkt die Blutungsraten der Einzelstudien herangezogen. Für die 11/42 Patienten, die zunächst an Studie CSL654_2004 teilnahmen und dann an Studie CSL654_3001, wurden die Blutungsraten aus den beiden Studien gemäß der mittleren Behandlungs- bzw. Studiendauer gewichtet (in Studie CSL654_2004 betrug die mittlere Behandlungsdauer im Prophylaxe-Arm 315 Tage, in Studie CSL654_3001 (Arm 1) betrug die mittlere Studiendauer 603 Tage).</p> <p>Berechnung: $\frac{2}{40} * 1,26 + \frac{27}{40} * 0,70 + \frac{11}{40} * \frac{1,26*315+0,70*603}{315+603}$</p> <p>c: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).</p> <p>d: Crossover Studie: Patienten erhielten entweder zunächst eine einmal wöchentliche Behandlung und dann eine zweimal wöchentlich Behandlung oder umgekehrt.</p> <p>e: Die Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.</p> <p>f: Gewichtetes Mittel: Zunächst wurden die Ergebnisse von Valentino et al. gemittelt. Die Gewichtung gegenüber den anderen Studien erfolgte entsprechend der Fallzahl.</p> <p>Berechnung: $\left[17 * 0,72 + 44 * \frac{3,5+1,7}{2} + 25 * 2,6 \right] / [17 + 44 + 25]$</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe; s.o.: siehe oben</p>						

Tabelle 4-50: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13 ^a	alle 7 Tage	≥ 12 Jahre	2,27	4,35
	CSL654_3001	38 ^a	gesamt (alle 7, 10 oder 14 Tage)	≥ 12 Jahre	1,06	1,57
	s.o.	38	alle 7 Tage	s.o.	0	1,24
	s.o.	7	alle 10 Tage	s.o.	0	0,82
	s.o.	21	alle 14 Tage	s.o.	1,08	1,96
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)^b		40				1,97
Immunine	Solano Trujillo et al.	26	2 x pro Woche	≥ 12 Jahre	2,1	4,3
Immunine (gepoolt)		26				4,3
Nonacog alfa	Lambert et al.	17	1-3 x pro Woche	≥ 12 Jahre	k. A.	3,11 ^c
	Valentino et al. ^d	44	1 x pro Woche	≥ 6 Jahre ^e	k. A.	4,6 ^f
	s.o.	44	2 x pro Woche	s.o.	k. A.	2,6 ^f
	Kavakli et al.	25	1 x pro Woche	≥ 12 Jahre	2,0	3,6
Nonacog alfa (gepoolt)^g		86				3,5
Nonacog gamma	Windyga et al.	56	2 x pro Woche	≥ 12 Jahre	1,99	4,26
Nonacog gamma (gepoolt)		56				4,26
<p>a: Von den 13 Patienten im Prophylaxe-Arm in der Studie CSL654_2004 wurden später 11 Patienten in die Studie CSL654_3001 in Arm 1 (Prophylaxe) eingeschlossen. In der Studie CSL654_3001 liegen in Arm 1 (Prophylaxe) von 38 Patienten Ergebnisse zu den Blutungsraten vor, von denen 27 zuvor nicht an der Studie CSL654_2004 teilgenommen haben. Somit sind für insgesamt 40 Patienten Ergebnisse verfügbar, die in der Studie CSL654_2004 und/oder in der Studie CSL654_3001 (Arm 1) eine Prophylaxe erhielten.</p> <p>b: Gewichtetes Mittel: Für die 2/42 Patienten, die ausschließlich an der Studie CSL654_2004 teilnahmen, sowie die 29/42 Patienten, die ausschließlich an Studie CSL654_3001 teilnahmen, wurde zur Berechnung der gepoolten Blutungsrate direkt die Blutungsraten der Einzelstudien herangezogen. Für die 11/42 Patienten, die zunächst an Studie CSL654_2004 teilnahmen und dann an Studie CSL654_3001, wurden die Blutungsraten aus den beiden Studien gemäß der mittleren Behandlungs- bzw. Studiendauer gewichtet (in Studie CSL654_2004 betrug die mittlere Behandlungsdauer im Prophylaxe-Arm 315 Tage, in Studie CSL654_3001 (Arm 1) betrug die mittlere Studiendauer 603 Tage).</p> <p>Berechnung: $\frac{2}{40} * 4,35 + \frac{27}{40} * 1,57 + \frac{11}{40} * \frac{4,35*315+1,57*603}{315+603}$</p> <p>c: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).</p> <p>d: Crossover Studie: Patienten erhielten entweder zunächst eine einmal wöchentliche Behandlung und dann eine zweimal wöchentlich Behandlung oder umgekehrt.</p> <p>e: Die Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.</p> <p>f: Least Squares Mittelwert.</p> <p>g: Gewichtetes Mittel: Zunächst wurden die Ergebnisse von Valentino et al. gemittelt. Die Gewichtung gegenüber den anderen Studien erfolgte entsprechend der Fallzahl.</p> <p>Berechnung: $\left[17 * 3,11 + 44 * \frac{4,6+2,6}{2} + 25 * 3,6\right] / [17 + 44 + 25]$</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe; s.o.: siehe oben</p>						

Bedarfsbehandlung

In der Studie von **Kavakli et al.** betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate der Patienten während der Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa 22,4 (Gesamtblutungsrate 33,6). Für die Studien von Lambert et al., Valentino et al. und Windyga et al. sind keine medianen

Blutungsraten verfügbar. **Lambert et al.** berichten für die Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa in ihrer Studie eine krude annualisierte Spontanblutungsrate von 10,8 (Gesamtblutungsrate 21,8). In der Crossover-Studie zu Nonacog alfa von **Valentino et al.** wurde für die Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie und für die Bedarfsbehandlung während der Wash-Out-Phase eine mittlere annualisierte Spontanblutungsrate von 21,8 bzw. 19,9 angegeben; die annualisierte Gesamtblutungsrate ist nur für die Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie berichtet und wird als *Least Squares* Mittelwert mit 35,1 beziffert. **Windyga et al.** berichten für die Bedarfsbehandlung mit Nonacog gamma ausschließlich die mittlere Gesamtblutungsrate; diese lag bei 33,9 Blutungen pro Jahr.

Eine vergleichende Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte Spontanblutungsrate der verschiedenen FIX-Produkte (einschließlich Albutrepenonacog alfa) ist in Tabelle 4-51 dargestellt. Um die Ergebnisse verschiedener Studien zusammenzufassen wurde für jedes Produkt ein gepoolter Mittelwert der Blutungsrate ermittelt.

Unter Albutrepenonacog alfa beträgt die gepoolte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung 13,92 pro Jahr. Für die Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa wurde eine gepoolte Spontanblutungsrate von 20,9 Blutungen pro Jahr ermittelt (berücksichtigt man die Studie von Valentino et al. nicht, die ggf. auch Kinder enthält, liegt der gepoolte Wert bei 20,4).

Somit war die Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa deutlich niedriger als mit Nonacog alfa.

Eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse für die annualisierte Gesamtblutungsrate der verschiedenen FIX-Produkte findet sich in Tabelle 4-52. Auch hier zeigt sich mit Albutrepenonacog alfa eine deutlich niedrigere Blutungsrate sowohl im Vergleich mit Nonacog alfa als auch im Vergleich mit Nonacog gamma.

Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten seltener Blutungen auftreten. Dies verdeutlicht die langanhaltende Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa, die den Patienten in der Bedarfsbehandlung nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet.

Tabelle 4-51: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4 ^a	≥ 12 Jahre	22,22	21,74
	CSL654_3001	22 ^a	≥ 12 Jahre	11,57	13,26
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)^b		22			13,92
Nonacog alfa	Kavakli et al.	25	≥ 12 Jahre	22,4	23,1
	Lambert et al.	7	≥ 12 Jahre	k. A.	10,84 ^c
	Valentino et al.	50 ^d	≥ 6 Jahre ^e	k. A.	21,8
	s.o.	43 ^f	s.o.	k. A.	19,9
Nonacog alfa (gepoolt)^g		82			20,9

a: Alle vier Patienten im Bedarfsbehandlungsarm der Studie CSL654_2004 wurden später in Studie CSL654_3001 (Arm 2) eingeschlossen und erhielten dort ebenfalls eine Bedarfsbehandlung. Somit liegen insgesamt von 22 Patienten Daten vor, die in Studie CSL654_2004 und/oder Studie CSL654_3001 eine Bedarfsbehandlung erhielten.

b: Gewichtetes Mittel: Für die 18/22 Patienten, die ausschließlich an der Studie CSL654_3001 teilnahmen, wurde zur Berechnung der gepoolten Blutungsrate direkt die Blutungsrate aus der Studie CSL654_3001 herangezogen. Für die 4/22 Patienten, die zunächst an Studie CSL654_2004 teilnahmen und dann an Studie CSL654_3001, wurden die Blutungsraten aus den beiden Studien gemäß der mittleren Behandlungsdauer gewichtet (in Studie CSL654_2004 betrug die mittlere Behandlungsdauer im Bedarfsbehandlungsarm 133 Tage, in Studie CSL654_3001 (Arm 2) betrug sie während der Bedarfsbehandlungsphase 177 Tage).

Berechnung: $\frac{4}{22} * \frac{21,74 * 133 + 13,26 * 177}{133 + 177} + \frac{18}{22} * 13,26$

c: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).

d: Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie.

e: Die Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.

f: Bedarfsbehandlung während der Wash-Out Phase.

g: Gewichtetes Mittel: Es wurde zunächst ein gewichtetes Mittel für die Studie von Valentino et al. berechnet. Hierfür wurde für die 7/50 Patienten, für die nur Ergebnisse für die Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie vorliegen, direkt die Blutungsrate für diese Phase herangezogen. Für die restlichen 43/50 Patienten, für die auch Ergebnisse für die Bedarfsbehandlung während der Wash-Out Periode vorliegen, wurden die verschiedenen Blutungsraten gemäß der Behandlungsdauer gewichtet (die Behandlungsphase zu Beginn der Studie betrug 16 Wochen, die Wash-Out Phase 8 Wochen). Die Gewichtung gegenüber den Ergebnissen der anderen Studien erfolgte entsprechend der Fallzahl.

Berechnung: $\left[25 * 23,1 + 7 * 10,84 + 50 * \left(\frac{7}{50} * 21,8 + \frac{43}{50} * \frac{21,8 * 16 + 19,9 * 8}{16 + 8} \right) \right] / [25 + 7 + 50]$

Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe; s.o.: siehe oben

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

Tabelle 4-52: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4 ^a	≥ 12 Jahre	26,88	26,80
	CSL654_3001	22 ^a	≥ 12 Jahre	18,65	20,28
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)^b		22			20,79
Nonacog alfa	Kavakli et al.	25	≥ 12 Jahre	33,6	32,9
	Lambert et al.	7	≥ 12 Jahre	k. A.	21,84 ^c
	Valentino et al.	50 ^d	≥ 6 Jahre ^e	k. A.	35,1 ^f
Nonacog alfa (gepoolt)^g		82			33,3
Nonacog gamma	Windyga et al.	14	≥ 12 Jahre	k. A.	33,87
Nonacog gamma (gepoolt)		14			33,87

a: Alle vier Patienten im Bedarfsbehandlungsarm der Studie CSL654_2004 wurden später in Studie CSL654_3001 (Arm 2) eingeschlossen und erhielten dort ebenfalls eine Bedarfsbehandlung. Somit liegen insgesamt von 22 Patienten Daten vor, die in Studie CSL654_2004 und/oder Studie CSL654_3001 eine Bedarfsbehandlung erhielten.

b: Gewichtetes Mittel: Für die 18/22 Patienten, die ausschließlich an der Studie CSL654_3001 teilnahmen, wurde zur Berechnung der gepoolten Blutungsrate direkt die Blutungsrate aus der Studie CSL654_3001 herangezogen. Für die 4/22 Patienten, die zunächst an Studie CSL654_2004 teilnahmen und dann an Studie CSL654_3001, wurden die Blutungsraten aus den beiden Studien gemäß der mittleren Behandlungsdauer gewichtet (in Studie CSL654_2004 betrug die mittlere Behandlungsdauer im Bedarfsbehandlungsarm 133 Tage, in Studie CSL654_3001 (Arm 2) betrug sie während der Bedarfsbehandlungsphase 177 Tage).

Berechnung: $\frac{4}{22} * \frac{26,80 * 133 + 20,78 * 177}{133 + 177} + \frac{18}{22} * 20,78$

c: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).

d: Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie (für die Bedarfsbehandlung in der Wash-Out Phase wird keine Gesamtblutungsrate berichtet).

e: Die Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.

f: Least Squares Mittelwert.

g: Gewichtetes Mittel: Die Gewichtung erfolgte entsprechend der Fallzahl.

Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe; s.o.: siehe oben

Kinder <12 Jahre

Solano Trujillo et al. berichten für die ein oder mehrmals wöchentliche Prophylaxe mit Immunine eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 4,5) im Median. Für die ein- bis zweimal wöchentlich Prophylaxe mit Nonacog alfa ergab sich in der Studie von **Monahan et al.**, die ausschließlich Kinder <6 Jahre umfasste, eine krude annualisierte Spontanblutungsrate von 0,58 (Gesamtblutungsrate 3,7); die mediane Blutungsrate wird nicht angegeben. In der Studie von **Urasinski et al.** betrug die annualisierte Spontanblutungsrate in der zweimal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog gamma im Median 0,0 (Gesamtblutungsrate 2,0).

Eine Übersicht über die berichteten Ergebnisse (einschließlich Albutrepenonacog alfa) findet sich in Tabelle 4-53 (Spontanblutungsrate) bzw. Tabelle 4-54 (Gesamtblutungsrate). Da für jedes FIX-Produkt nur eine Studie zur Verfügung steht, erfolgt keine weitere Zusammenfassung der Ergebnisse.

Mit allen FIX-Produkten wurden niedrige Blutungsrate erreicht; insgesamt sind die Blutungsrate vergleichbar. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass Albutrepenonacog alfa durch seine lang andauernde Wirksamkeit bei reduzierter Behandlungsfrequenz einen mindestens gleichwertigen Schutz vor Blutungen bietet.

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

Tabelle 4-53: Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12 Jahre	0,0	0,57
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12 Jahre	0,0	0,65
Immunine	Solano Trujillo et al.	6	1 oder ≥ 2 x pro Woche	<12 Jahre	0,0	2,0
Nonacog alfa	Monahan et al.	22	1-2 x pro Woche	<6 Jahre	k. A.	0,58 ^{a, b}
Nonacog gamma	Urasinski et al.	23	2 x pro Woche	<12 Jahre	0,0	k. A.

a: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).
b: Bezieht man für Nonacog alfa zusätzlich zu den Ergebnissen aus Monahan et al. die Ergebnisse zur Prophylaxe aus der Studie von Valentino et al. ein, an der auch Kinder >6 Jahre teilnehmen konnten, ergibt sich eine gepoolte Spontanblutungsrate von 1,9 Blutungen pro Jahr. Für Kinder und Erwachsene, die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa erhielten, ist die gepoolte Spontanblutungsrate aus Studie CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_3002 dagegen mit 0,72 Blutungen pro Jahr etwas geringer.
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe

Tabelle 4-54: Übersicht über die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa vs. mit anderen FIX-Produkten (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12 Jahre	3,12	3,78
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12 Jahre	3,46	3,11
Immunine	Solano Trujillo et al.	6	1 oder ≥ 2 x pro Woche	<12 Jahre	4,5	5,7
Nonacog alfa	Monahan et al.	22	1-2 x pro Woche	<6 Jahre	k. A.	3,7 ^{a, b}
Nonacog gamma	Urasinski et al.	23	2 x pro Woche	<12 Jahre	2,0	k. A.

a: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).
b: Bezieht man für Nonacog alfa zusätzlich zu den Ergebnissen aus Monahan et al. die Ergebnisse zur Prophylaxe aus der Studie von Valentino et al. ein, an der auch Kinder >6 Jahre teilnehmen konnten, ergibt sich eine gepoolte Gesamtblutungsrate von 3,6 Blutungen pro Jahr. Für Kinder und Erwachsene, die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa erhielten, ist die gepoolte Gesamtblutungsrate aus Studie CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_3002 dagegen mit 2,4 Blutungen pro Jahr etwas geringer.
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der klinischen Evaluierung eines Blutgerinnungsfaktor-Produktes in der Prophylaxe bzw. beim gezielten Einsatz des Produkts zur Minimierung des Blutungsrisikos bei geplanten medizinischen Eingriffen ist das Auftreten von Blutungen das wichtigste Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit. Aktuelle nationale und internationale Leitlinien nennen die Verhinderung und Behandlung von Blutungen, die durch das Fehlen eines Gerinnungsfaktors verursacht werden, als primäres Therapieziel. Die Erfassung der annualisierten Blutungsrate ist somit hoch patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) und von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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 Faktorverbrauch in der Prophylaxe – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Faktorverbrauch in der Prophylaxe – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien zu Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	Der Faktorverbrauch wird anhand der Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat, der Dosis pro prophylaktischer Infusion [I.E./kg Körpergewicht] und des Gesamtverbrauchs für die Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht] operationalisiert. Dargestellt werden jeweils deskriptive Statistiken (arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Median, erstens und drittes Quartil, Minimum, Maximum). Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten.
CSL654_3001	Analog zu Studie CSL654_2004.
CSL654_3002	Analog zu Studie CSL654_2004.
CSL654_3003	<i>Studie läuft noch, es liegen bisher keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.</i>
Studien mit anderen FIX-Produkte	
Kavakli et al.	Es wird der tatsächliche Gesamtverbrauch pro Jahr in der Prophylaxe anhand deskriptiver Statistiken berichtet.
Lambert et al.	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i> ^a
Lissitchkov et al.	Es werden keine relevanten Angaben zum tatsächlichen Verbrauch der Patienten in der Prophylaxe gemacht. Die geplante Behandlungsfrequenz und die geplante Dosierung für die prophylaktische Behandlung sind angegeben. Der Gesamtverbrauch wird im Folgenden aus diesen Angaben geschätzt.

Studie	Operationalisierung
Monahan et al.	Angegeben sind die verschiedenen Behandlungsfrequenzen in der Studie, jeweils zusammen mit der tatsächlichen Spanne der Dosis pro Infusion. Der Gesamtverbrauch wird im Folgenden aus diesen Angaben geschätzt.
Solano Trujillo et al.	Angegeben ist die Spannweite der tatsächlichen Dosis pro Infusion und die geplante Behandlungsfrequenz. Der Gesamtverbrauch wird aus diesen Angaben geschätzt.
Urasinski et al.	Es werden keine relevanten Angaben zum tatsächlichen Verbrauch der Patienten in der Prophylaxe gemacht. Die geplante Behandlungsfrequenz und die geplante Dosierung für die prophylaktische Behandlung sind angegeben. Der Gesamtverbrauch wird im Folgenden aus diesen Angaben geschätzt.
Valentino et al.	Es werden keine relevanten Angaben zum tatsächlichen Verbrauch der Patienten in der Prophylaxe gemacht. Die geplante Behandlungsfrequenz und die geplante Dosierung für die prophylaktische Behandlung sind angegeben. Der Gesamtverbrauch wird im Folgenden aus diesen Angaben geschätzt.
Windyga et al	Es werden die mediane Anzahl der Infusionen pro Monat und der mediane monatliche Verbrauch in der Prophylaxe berichtet.
NCT00484185	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i> ^a
<p>a: Es werden keine relevanten Angaben zum tatsächlichen Faktorverbrauch gemacht. Ausreichende Informationen zum geplanten Regime, um den Faktorverbrauch pro Patient in der Prophylaxe bezogen auf einen bestimmten Zeitraum abzuschätzen, liegen nicht vor.</p> <p>Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit anderen FIX-Produkten						
Kavakli et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Lissitchkov et al.	– ^a	nein	unklar ^b	unklar ^b	nein ^b	– ^a
Monahan et al.	– ^a	nein	unklar ^b	unklar ^b	nein ^b	– ^a
Solano Trujillo et al.	– ^a	nein	unklar ^b	unklar ^b	nein ^b	– ^a
Urasinski et al.	– ^a	nein	unklar ^b	unklar ^b	nein ^b	– ^a
Valentino et al.	– ^a	nein	unklar ^b	unklar ^b	nein ^b	– ^a
Windyga et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).						
b: Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen zentralen klinischen Endpunkt im Indikationsgebiet, der unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunde erhoben werden kann. Das führt zu der Bewertung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse geeignet ist, um die Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen. Für Studien zu Albutrepenonacog alfa konnten Ergebnisse aus den vorliegenden Studienberichten extrahiert werden, während man bei den anderen FIX-Produkten auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war. Zum Teil musste der Blutgerinnungsfaktor IX-Verbrauch für die anderen Produkte auf Basis der berichteten Angaben geschätzt werden.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch für die Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Studie CSL654_2004					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz, 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	13	4,41 (0,052)	4,43	4,35; 4,45	4,3; 4,5
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	593 ^a	55,05 (13,857)	50,64	48,70; 69,62	15,45; 77,84
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	13	243,15 (36,807)	238,40	208,29; 278,17	199,24; 303,16
Studie CSL654_3001					
Alter 12 bis 65 Jahre					
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	40	4,23 (0,128)	4,24	4,18; 4,34	3,8; 4,4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	40 ^b	47,83 (10,759)	47,50	39,44; 50,66	34,15; 74,06
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	40	202,68 (47,922)	194,69	167,41; 215,04	139,86; 321,52
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 10-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	7	2,84 (0,379)	3,02	2,67; 3,04	2,0; 3,1
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	7 ^b	70,60 (9,560)	73,63	72,05; 75,00	49,28; 77,49
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	7	201,50 (42,557)	222,48	149,03; 224,73	131,57; 238,86
Prophylaxe (Arm 1: Behandlungsfrequenz 14-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	21	2,19 (0,057)	2,19	2,17; 2,23	2,1; 2,3
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	21 ^b	71,90 (7,866)	74,15	73,50; 75,10	50,00; 79,03
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	21	157,44 (16,344)	162,28	158,64; 164,21	111,76; 179,12
Prophylaxe (Arm 2: Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	19	4,30 (0,190)	4,34	4,30; 4,36	3,7; 4,5
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	19 ^b	45,52 (11,197)	40,32	37,59; 50,59	34,01; 74,39
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	19	191,69 (36,331)	173,25	164,09; 223,45	147,44; 263,10

(Fortsetzung auf nächster Seite)

	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Studie CSL654_3002					
Alter <12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	27	4,31 (0,114)	4,34	4,25; 4,38	3,9; 4,4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	1471 ^a	46,67 (10,047)	45,96	40,00; 51,01	15,06; 77,48
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	27	205,07 (41,155)	198,77	176,69; 242,53	126,39; 301,02
Alter <6 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	12	4,32 (0,100)	4,34	4,24; 4,42	4,2; 4,4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	571 ^a	49,03 (11,142)	49,88	44,33; 54,21	15,06; 77,48
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	12	213,52 (44,385)	212,12	194,71; 244,43	126,39; 301,02
Alter 6 bis 12 Jahre					
Prophylaxe (Behandlungsfrequenz 7-tägig)					
Anzahl prophylaktischer Infusionen pro Monat	15	4,29 (0,127)	4,34	4,26; 4,34	3,9; 4,4
Dosis pro prophylaktische Infusion [I.E./kg Körpergewicht]	900 ^a	45,18 (8,977)	43,25	39,90; 50,00	26,03; 66,87
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat [I.E./kg Körpergewicht]	15	198,31 (38,569)	185,19	175,65; 221,62	134,26; 264,84
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Infusionen (nicht Patienten)					
b: Analysiert wurde die mittlere Dosis pro prophylaktische Infusion pro Patient					
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Beobachtungen; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung					

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Studie CSL654_2004

Die Anzahl der prophylaktischen Infusionen in der Studie CSL654_2004 betrug im Median 4,43 pro Patient pro Monat, bei einer medianen Dosis pro Infusion von 51 I.E./kg Körpergewicht. Der monatliche Gesamtverbrauch der Prophylaxe lag im Median bei 238 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 199-303 I.E./kg Körpergewicht) pro Patient.

Studie CSL654_3001

In der Studie CSL654_3001 belief sich die mediane Anzahl der prophylaktischen Infusionen auf 4,2 bzw. 4,3 pro Monat bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz (Arm 1 bzw. Arm 2), auf 3,0 pro Monat bei 10-tägiger Behandlungsfrequenz und auf 2,2 pro Monat bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz. Die mittlere prophylaktische Dosis pro Infusion betrug im Median 48 I.E./kg bzw. 46 I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz (Arm 1 bzw. Arm 2), 71 I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Behandlungsfrequenz und 72 I.E./kg Körpergewicht bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz. Insgesamt ergab sich im Median

(Spanne) ein monatlicher prophylaktischer Verbrauch pro Patient von 195 (140-322) bzw. 173 (147-263) I.E./kg Körpergewicht bei 7-tägiger Prophylaxe (Arm 1 bzw. Arm 2), von 222 (132-239) I.E./kg Körpergewicht bei 10-tägiger Prophylaxe und 162 (112-179) bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz.

Im Vergleich hierzu war der monatliche mediane Faktorverbrauch von 256,5 I.E./kg Körpergewicht in der Prophylaxe mit dem vorherigen FIX-Produkt, bei den Patienten, die vor der Studie eine Prophylaxe erhalten hatten (N=28), sichtlich höher (vgl. Tabelle 4-39).

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

In der Studie CSL654_3002 erhielten Patienten im Median 4,3 Infusionen pro Monat, bei einer medianen Dosis pro Infusion von 46 I.E./kg Körpergewicht. Insgesamt ergab sich für die Prophylaxe ein medianer monatlicher Verbrauch von 199 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 126-301 I.E./kg Körpergewicht) pro Kind.

Im Vergleich hierzu war der mediane monatliche Faktorverbrauch in der Prophylaxe mit ca. 373 I.E./kg Körpergewicht (86,0 I.E./kg Körpergewicht pro Woche) mit dem vorherigen FIX-Produkt, bei den Kindern, die vor der Studie eine Prophylaxe erhalten hatten (N=24), tendenziell höher (vgl. Tabelle 4-39).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

	Berichtet: Median / Min-Max	Andernfalls: geplant^a / geschätzt^b
AlphaNine: Lissitchkov et al.		
Alter ≥12 Jahre		
Prophylaxe (2 × wöchentlich)		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	k. A.	2 pro Woche ^a
Dosis pro prophylaktische Infusion	k. A.	20-40 I.E./kg
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	k. A.	174-348 I.E./kg ^b
Immunine: Solano Trujillo et al.		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe (1 oder ≥2 × wöchentlich)^c		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	k. A.	2 pro Woche ^a
Dosis pro prophylaktische Infusion	28-45 I.E./kg	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	k. A.	244-391 I.E./kg ^b
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe (2 × wöchentlich)		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	k. A.	2 pro Woche ^a
Dosis pro prophylaktische Infusion	20-43 I.E./kg	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	k. A.	174-374 I.E./kg ^b
Nonacog alfa: Kavakli et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe (1 × wöchentlich)		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	k. A.	1 pro Woche ^a
Dosis pro prophylaktische Infusion	99 (2) I.E./kg ^d	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	421 I.E./kg ^e	–
Nonacog alfa: Monahan et al.		
Alter <6 Jahre		
Prophylaxe (1-2 × wöchentlich)^f		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	1/1,5/2 pro Woche	–
Dosis pro prophylaktische Infusion	42-105/100/33-87 I.E./kg	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	k. A.	183-757 I.E./kg ^b
Nonacog alfa: Valentino et al.		
Alter 6 bis 65 Jahre		
Prophylaxe (1 × wöchentlich, 100 I.E./kg Körpergewicht)		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	k. A.	1 pro Woche ^a
Dosis pro prophylaktische Infusion	86 (29) ^d	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	k. A.	374 I.E./kg ^b
Prophylaxe (2 × wöchentlich, 50 I.E./kg Körpergewicht)		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	k. A.	2 pro Woche ^a
Dosis pro prophylaktische Infusion	53 (14) ^d	–
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	k. A.	461 I.E./kg ^b

(Fortsetzung auf nächster Seite)

	Berichtet: Median / Min-Max	Andernfalls: geplant^a / geschätzt^b
Nonacog gamma: Urasinski et al.		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe (2 × wöchentlich)		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	k. A.	2 pro Woche
Dosis pro prophylaktische Infusion	k. A.	40-80 I.E./kg
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	k. A.	348-696 I.E./kg
Windyga et al.		
Nonacog gamma		
<i>2 × wöchentlich</i>		
Anzahl prophylakt. Infusionen pro Zeiteinheit	6,7 pro Monat	–
Dosis pro prophylaktische Infusion	k. A.	40-75 I.E./kg ^a
Gesamtverbrauch für Prophylaxe pro Monat	348 I.E./kg	–
<p>a: Geplantes Regime gemäß Angabe in der Publikation / Registereintrag.</p> <p>b: Geschätzter Verbrauch pro Monat [I.E./kg] = (Dosis pro Infusion [I.E./kg]*Anzahl der Infusionen pro Woche/7) *(365,25/12); sofern die Dosis pro Infusion oder Anzahl der Infusionen pro Woche nicht berichtet sind, wurden jeweils die geplanten Angaben zur Berechnung des geschätzten Verbrauchs verwendet</p> <p>c: Für die Schätzung des Verbrauchs wurde eine zweimal wöchentliche Behandlungsfrequenz angenommen.</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; Min: Minimum; Max: Maximum; SD: Standardabweichung</p> <p>d: Mittelwert (ggf. SD)</p> <p>e: Berichtet wird ein medianer jährlicher Verbrauch von 5.052 I.E./kg Körpergewicht.</p> <p>f: Berichtet wird, dass neun Patienten einmal wöchentlich eine Dosis von 42-105 I.E./kg, ein Patient 1- bis 2-mal wöchentlich eine Dosis von 100 I.E./kg und zwölf Patienten 2-mal wöchentlich eine Dosis von 33-87 I.E./kg erhielten.</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p>		

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

In der Studie von **Lissitchkov et al.**, für die keine Angaben zum tatsächlichen Faktorverbrauch berichtet werden, war eine zweimal wöchentliche Prophylaxe mit AlphaNine in einer Dosis von 20-40 I.E./kg Körpergewicht geplant. Somit lässt sich ableiten, dass der Verbrauch in etwa im Bereich von 174-348 I.E./kg Körpergewicht lag.

Solano Trujillo et al. berichten, dass die Dosis pro Infusion bei der zweimal wöchentlichen Prophylaxe mit Immunine in ihrer Studie 20-43 I.E./kg Körpergewicht betrug. Der Gesamtverbrauch pro Patient wird nicht angegeben, kann jedoch auf 174-374 I.E./kg Körpergewicht pro Monat geschätzt werden.

Die Patienten in der Studie von **Kavakli et al.** erhielten in der Prophylaxe mit Nonacog alfa pro Woche im Mittel eine Dosis von 99 I.E./kg Körpergewicht. Der mediane Faktorverbrauch belief sich auf 421 I.E./kg Körpergewicht pro Monat.

Valentino et al. berichten in Bezug auf ihre Studie, in der die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Nonacog alfa (50 I.E./kg Körpergewicht geplant) mit der einmal wöchentlichen Prophylaxe (100 I.E./kg Körpergewicht geplant) verglichen wurde, eine mittlere Dosis von 53 I.E./kg Körpergewicht bzw. 86 I.E./kg Körpergewicht. Für die beiden

Behandlungsregime ist mit der vorgesehenen Behandlungsfrequenz somit ein monatlicher Faktorverbrauch von 374-461 I.E./kg Körpergewicht pro Patient annehmbar.

Windyga et al. beschreiben für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Nonacog gamma bei einer geplanten Dosis von 40-75 I.E./kg Körpergewicht pro Infusion eine tatsächliche Behandlungsfrequenz pro Monat von 6,7 Infusionen im Median und einen monatlichen Verbrauch von 348 I.E./kg Körpergewicht im Median.

Der mediane monatliche Faktorverbrauch der Prophylaxe in den Studien mit Albutrepenonacog alfa (zwischen 162 und 238 I.E./kg Körpergewicht, je nach Studie und Behandlungsfrequenz) lag somit sichtlich im unteren Bereich der für Immunine und AlphaNine geschätzten Verbrauchsspannen, insbesondere aber auch sichtlich unterhalb der für Nonacog alfa und für Nonacog gamma berichteten medianen Verbrauchsangaben.

Kinder <12 Jahre

In der Publikation von **Solano Trujillo et al.** wird für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Immunine eine Dosis von 28-45 I.E./kg Körpergewicht pro Infusion berichtet. Dementsprechend wird der monatliche Faktorverbrauch in der Prophylaxe auf 244-391 I.E./kg Körpergewicht pro Patient geschätzt.

In der Studie von **Monahan et al.** erhielten die Patienten Nonacog alfa entweder einmal wöchentlich (42-105 I.E./kg Körpergewicht), oder 1,5-mal wöchentlich (100 I.E./kg Körpergewicht) oder zweimal wöchentlich (33-87 I.E./kg Körpergewicht). Hieraus ergibt sich für den monatlichen Faktorverbrauch in der Prophylaxe eine Spanne von 183-757 I.E./kg Körpergewicht.

Urasinski et al. berichten keine relevanten Ergebnisse bezüglich des tatsächlichen Verbrauchs an Nonacog gamma ihrer Patienten in der Prophylaxe. Auf Basis der Vorgaben in ihrer Studie ist ein Verbrauch im Bereich von 348-696 I.E./kg Körpergewicht anzunehmen.

Der mediane Verbrauch pro Patient in Studie CSL654_3002 (199 I.E./kg Körpergewicht) liegt sichtlich am unteren Ende der für Nonacog alfa geschätzten Verbrauchsspanne sowie vollständig unterhalb der für Immunine und vor allem unterhalb der für Nonacog gamma geschätzten Verbrauchsspannen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine dokumentierte Verlängerung der notwendigen Intervalle zwischen den Infusionsbehandlungen und/oder eine Verringerung der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion bei gleichbleibender Wirksamkeit der Prophylaxe sind Zielgrößen, die unmittelbar von den Patienten wahrgenommen werden können und deren Erreichen einen direkten Patientennutzen zur Folge hat. Der Faktorverbrauch in der Prophylaxe ist somit hoch patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) und von einer

entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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 Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	<p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten zu Beginn der Studie ≥ 4 Tage nach der letzten Behandlung mit einem anderen FIX-Produkt eine einzelne Infusion Albutrepenonacog alfa (Dosis: 25 I.E./kg Körpergewicht).</p> <p>Die FIX-Aktivität im Plasma wurde vor Beginn der Infusion sowie 30 min (± 5 min), 3 h (± 30 min), 24 h (± 3 h), 72 h (± 6 h), 120 h (± 6 h, Tag 5), 168 h (± 6 h, Tag 7) und 240 h (± 6 h, Tag 10), falls möglich auch 48 h (± 6 h) und 336 h (± 6 h, Tag 14), nach der Infusion gemessen. Das weitere Vorgehen war von der PK-Messung an Tag 10 abhängig: Bei einer FIX-Aktivität $> 5\%$ begann die Behandlungsphase nach einer weiteren PK-Untersuchung an Tag 14. Bei einer FIX-Aktivität $\leq 5\%$ begann die Behandlungsphase unmittelbar an Tag 10. Bei Patienten in der Bedarfstherapie wurde nach Möglichkeit an Tag 14 dennoch eine weitere PK-Messung durchgeführt.</p> <p>Sofern im Zeitraum der PK-Untersuchung eine Blutung auftrat, konnte diese bei Bedarf mit Albutrepenonacog alfa oder einem anderen FIX-Produkt behandelt werden. Abhängig davon zu welchem Zeitpunkt nach Beginn der PK-Untersuchung die Blutung auftrat, konnten Prüfarzt und Sponsor darüber entscheiden, ob die Messpunkte bis zur Blutung verwendet werden oder die PK-Untersuchung wiederholt werden sollte.</p> <p>Die FIX-Aktivität wurde im Zentrallabor mit einem einstufigen Gerinnungstest bestimmt. Für die Bestimmung der PK-Parameter wurden die exakten Zeiten der Messungen in einem <i>noncompartmental</i> Modell verwendet.</p> <p>Die aufgeführten PK-Parameter, die in der Studie berechnet wurden, werden im Folgenden anhand des Mittelwerts (des Variationskoeffizienten oder des Minimums und des Maximums) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederfindungsrate (Incremental Recovery) [(I.E./ml)/(I.E./kg)]: FIX-Aktivität gemessen 30 Minuten nach Infusion pro Dosiseneinheit der Infusion (I.E./kg) - Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [I.E./dl] - Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) [h] - Fläche unter der Kurve (Area under the curve) bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration (AUC_{0-t}), berechnet mit der linearen Trapezregel [h*I.E./dl] - AUC extrapoliert bis unendlich ($AUC_{t-\infty}$), berechnet durch Addition von C_t/λ_z [h*I.E./dl] - Clearance (CL), berechnet als Dosis/$AUC_{0-\infty}$ [kg*ml/h] (wird auf Körpergewicht normalisiert) - Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase (Volume of distribution at the terminal phase) (V_z) [dl/kg] - Halbwertszeit ($t_{1/2}$), berechnet als $\ln(2)/\lambda_z$ [h] <p>Für die Bestimmung der Parameter wurden die Messungen bis 168 h nach der Infusion für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma korrigiert (nach ~168h ist nicht anzunehmen, dass vorherige FIX-Produkte noch Wirkung zeigen).</p> <p>Der Variationskoeffizient (CV) wurde für die Log-Normalverteilung berechnet als $100 * \sqrt{\exp(SD_{\log}^2) - 1}$, wobei SD_{\log} die Standardabweichung der Logarithmus-transformierten Werte darstellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusätzlich zu den oben genannten PK-Parametern wird die FIX-Aktivität im Plasma [I.E./dl] anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung im zeitlichen Verlauf präsentiert, jedoch ohne Korrektur den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutreponacog alfa erhielten und für die genügend entsprechende Messungen vorliegen. Studienteilnehmer, die im Zeitraum der PK-Messung ein anderes FIX-Produkt erhielten, sind ausgeschlossen.</p>
CSL654_3001	<p>Für die PK-Untersuchung wurde weitgehend analog zu Studie CSL654_2004 verfahren, wobei keine Messung 3 h nach der Infusion erfolgte, jedoch eine obligatorische Messung an Tag 14. Die Messung nach 24 h konnte durch eine Messung nach 48 h ersetzt werden.</p> <p>Es werden dieselben PK-Parameter wie in Studie CSL654_2004 berücksichtigt und weitgehend analog zu Studie CSL654_2004 berechnet. Der Variationskoeffizient (CV) wurde in Studie CSL654_3001 als SD/Mittel definiert.</p> <p>Zudem wird analog zu Studie CSL654_2004 der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma präsentiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden getrennt für Patienten präsentiert, die eine Dosis von 25 I.E./kg und von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten.</p>
CSL654_3002	<p>Alle Patienten erhielten eine Dosis von 50 I.E./kg Körpergewicht. Es werden dieselben PK-Parameter wie in Studie CSL654_2004 berücksichtigt und weitgehend analog zu Studie CSL654_2004 berechnet. Der Variationskoeffizient (CV) wurde in Studie CSL654_3002 als SD/Mittel definiert. Zudem wird analog zu Studie CSL654_2004 der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma präsentiert.</p>
CSL654_3003	<p><i>Studie läuft noch, es liegen bisher keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.</i></p>
Studien zu anderen FIX-Produkten	
Kavakli et al.	<p>Die FIX-Aktivität im Plasma wurde vor Beginn der Infusion sowie 30 min nach der Infusion gemessen.</p> <p>Dargestellt wird im Folgenden die Wiederfindungsrate (diese wurde bei verschiedenen Visiten bestimmt; dargestellt wird die Wiederfindungsrate an Tag 1). Weitere PK-Parameter sind nicht berichtet. Der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma ist nicht beschrieben.</p>
Lambert et al.	<p>Bei der PK-Untersuchung musste die letzte vorangegangene Infusion mit einem FIX-Produkt ≥ 5 Tage zurückliegen. Die FIX-Aktivität im Plasma wurde vor Beginn der Infusion sowie 15 min und 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 24 h, 36 h, 48 h, 60 h, 72 h nach der Infusion gemessen.</p> <p>Für die Bestimmung der PK-Parameter wurden die exakten Zeiten der Messungen in einem noncompartmentalen Modell verwendet. Es erfolgte eine Korrektur der PK-Parameter für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma.</p> <p>Dargestellt werden im Folgenden die Wiederfindungsrate, C_{\max}, die AUC_{0-t}, die $AUC_{t-\infty}$ und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Nicht berichtet sind t_{\max}, die Clearance und V_z. Bezüglich des zeitlichen Verlaufs der FIX-Aktivität im Plasma liegt eine graphische Darstellung vor.</p>

Studie	Operationalisierung
Lissitchkov et al.	<p>Bei Patienten ≥ 18 Jahre wurde die FIX-Aktivität im Plasma vor Beginn der Infusion sowie 15 min und 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 24 h, 48 h, 50 h (optional), 72 h, 74 h nach der Infusion gemessen. Bei Patienten < 18 Jahre konnten die Messung nach 30 min und nach 1 h zu einer Messung nach 45 min zusammengefasst werden, die Messungen nach 6 h und 9 h konnten durch eine Messung nach 8 h ersetzt werden.</p> <p>Für die Bestimmung der PK-Parameter wurde ein noncompartmentales Modell verwendet. Es erfolgte eine Korrektur der PK-Parameter für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma.</p> <p>Dargestellt werden im Folgenden die AUC_{0-t}, die $AUC_{t-\infty}$, die Clearance und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Nicht berichtet sind die Wiederfindungsrate, C_{max}, t_{max} und V_z. Bezüglich des zeitlichen Verlaufs der FIX-Aktivität im Plasma liegt eine graphische Darstellung vor.</p>
Monahan et al.	<p>Die Berechnung der PK-Parameter basierte auf zwei Zeitpunkten nach der Infusion (15 min und 30 min).</p> <p>Es erfolgte eine Korrektur der PK-Parameter für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma.</p> <p>Dargestellt werden im Folgenden die Wiederfindungsrate, C_{max}, die AUC_{0-t}, die $AUC_{t-\infty}$, die Clearance und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Nicht berichtet sind t_{max} und V_z. Der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma ist nicht beschrieben.</p>
Solano Trujillo et al.	<p>Es wird nicht angegeben, ob eine Korrektur der PK-Parameter für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma erfolgte oder nicht.</p> <p>Berichtet wird die Wiederfindungsrate. Nicht berichtet sind C_{max}, die AUC_{0-t}, die $AUC_{t-\infty}$, die Clearance, t_{max}, V_z und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma ist nicht beschrieben.</p>
Urasinski et al.	<p>Für die PK-Untersuchung wurden in einem Zeitraum von 72 h nach der Infusion Messungen zu 7 verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Um die Messzeitpunkte pro Kind zu reduzieren, wurden die Kinder in Gruppen mit je vier Messungen randomisiert.</p> <p>Es wird nicht angegeben, ob eine Korrektur der PK-Parameter für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma erfolgte oder nicht.</p> <p>Dargestellt werden im Folgenden die Wiederfindungsrate, die $AUC_{t-\infty}$, die Clearance und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Nicht berichtet sind C_{max}, die AUC_{0-t}, t_{max} und V_z. Der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma ist nicht beschrieben.</p>
Valentino et al.	<p>Bei der PK-Untersuchung musste die letzte vorangegangene Infusion mit einem FIX-Produkt ≥ 3 Tage zurückliegen.</p> <p>Es wird nicht angegeben, ob eine Korrektur der PK-Parameter für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma erfolgte oder nicht.</p> <p>Dargestellt wird im Folgenden die Wiederfindungsrate. Nicht berichtet sind C_{max}, die AUC_{0-t}, die $AUC_{t-\infty}$, die Clearance, t_{max}, V_z und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Die FIX-Aktivität im Plasma liegt ausschließlich zu Baseline und 30 min nach Infusion vor (im Folgenden nicht berichtet).</p>
Windyga et al.	<p>Es wird nicht angegeben, ob eine Korrektur der PK-Parameter für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma erfolgte oder nicht.</p> <p>Dargestellt werden im Folgenden C_{max}, die AUC_{0-t}, die Clearance und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Nicht berichtet sind die Wiederfindungsrate, die $AUC_{t-\infty}$, t_{max} und V_z. Der zeitliche Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma ist nicht beschrieben.</p> <p>Die folgenden Angaben beruhen auf einer der Studienpublikationen (Windyga et al., 2014b). Weitere Ergebnisse zur Pharmakokinetik wurden im Studienregister veröffentlicht (ClinicalTrials.gov, 2015a), sind hier jedoch nicht berichtet, da die dort berichtete Patientenpopulation scheinbar von der Studienpublikation abweicht.</p>

Studie	Operationalisierung
NCT00484185	Endpunkt nicht berichtet.
Abkürzungen: AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; AUC _{t-∞} : Fläche unter der Kurve extrapoliert bis unendlich; exp: Exponentialfunktion; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; PK: Pharmakokinetik; SD: Standardabweichung; sqrt: Quadratwurzel	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pharmakokinetik in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit anderen FIX-Produkten						
Kavakli et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Lambert et al.	– ^a	ja	unklar ^b	unklar ^b	ja	– ^a
Lissitchkov et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Monahan et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^b	ja	– ^a
Solano Trujillo et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^b	ja	– ^a
Urasinski et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Valentino et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^b	ja	– ^a
Windyga et al.	– ^a	ja	nein	unklar ^b	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).						
b: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Aufgrund der standardisierten Erfassung der Endpunkte zur Pharmakokinetik ist trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen. Ergebnisse zur Pharmakokinetik sind Bestandteil der Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue rekombinante beziehungsweise aus Humanplasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-Produkte. Für die Studien zu Albutrepenonacog alfa liegen klinische Studienberichte vor, die im Vergleich zu den Studien zu anderen FIX-Produkten, für die öffentlich zugängliche Studienergebnisse als Quelle herangezogen wurden, eine vollständige und damit unverzerrte Einschätzung aller betrachteten Endpunkte ermöglichen.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Dosis / Körpergewicht	n	IR	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	CL ^a	Vz ^a	t _{1/2}	
		Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (Min; Max)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)	Mittel (CV%)
		[(I.E./ml)/(I.E./kg)]	[I.E./dl]	[h]	[h*I.E./dl]	[h*I.E./dl]	[kg*ml/h]	[dl/kg]	[h]	
Studie CSL654_2004										
Alter 12 bis 65 Jahre										
25 I.E./kg	13	1,45 (8,3)	36,1 (8,0)	0,526 (0,50; 0,68)	2483 (15,9)	2698 (20,9)	0,964 (21,1)	0,873 (41,6)	69,1 (59,9)	
Studie CSL654_3001										
Alter 12 bis 65 Jahre										
25 I.E./kg	6	1,29 (21,5)	33,6 (22,9)	1,87 (0,58; 3,08)	2564 (31,5)	2854 (38,1)	0,990 (38,8)	0,781 (21,8)	60,2 (34,7)	
50 I.E./kg	45	1,27 (23,9)	63,9 (23,4)	0,63 (0,45; 3,20)	5535 (28,7)	6147 (28,3) ^b	0,887 (30,6) ^b	1,05 (27,6) ^b	85,9 (26,9) ^b	
Studie CSL654_3002										
Alter <12 Jahre										
50 I.E./kg	27	1,01 (22,5)	50,9 (21,8)	0,58 (0,50; 3,58)	3483 (30,2)	3792 (33,3)	1,439 (28,2)	1,272 (23,1)	64,9 (30,9)	
Alter <6 Jahre										
50 I.E./kg	12	0,95 (21,5)	48,3 (19,0)	0,59 (0,50; 3,58)	3130 (27,4)	3314 (24,4)	1,587 (23,2)	1,290 (25,6)	57,3 (21,9)	
Alter 6 bis 12 Jahre										
50 I.E./kg	15	1,06 (22,6)	52,9 (23,2)	0,58 (0,50; 3,00)	3765 (30,1)	4174 (34,7)	1,320 (30,9)	1,257 (21,6)	70,9 (32,6)	
Die Bestimmung der Parameter in dieser Tabelle erfolgte mit Korrektur für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma.										
a: normiert auf das Körpergewicht.										
b: n=43										
c: ohne Korrektur auf den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma.										
Abkürzungen: AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; AUC _{t-∞} : Fläche unter der Kurve extrapoliert bis unendlich; CL: Clearance; C _{max} : maximale Plasmakonzentration; CV: Variationskoeffizient; I.E. Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; SD: Standardabweichung; t _{1/2} : Halbwertszeit; t _{max} : Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration; Vz: Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase										

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

Tabelle 4-62: FIX-Aktivität (I.E./dl) im Plasma im zeitlichen Verlauf aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Dosis / Körpergewicht	Ausgangs- wert	0,5 h nach Infusion	3 h nach Infusion	24 h nach Infusion	48 h nach Infusion	72h nach Infusion	120h nach Infusion	168 h nach Infusion	240 h nach Infusion	336 h nach Infusion	
Studie CSL654_2004											
Alter 12 bis 65 Jahre											
25 I.E./kg	n	13	13	13	13	3	13	13	13	13	3
	Mittel	1,83	37,95	35,22	25,98	16,50	14,16	9,28	5,58	3,88	2,90
	(SD)	(1,316)	(3,906)	(4,914)	(3,892)	(3,151)	(1,974)	(1,949)	(0,993)	(1,020)	(0,458)
Studie CSL654_3001											
Alter 12 bis 65 Jahre											
25 I.E./kg	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	– ^a
	Mittel	3,43	35,73	35,38	28,27	21,12	17,33	11,95	7,08	6,02	– ^a
	(SD)	(1,496)	(7,997)	(8,676)	(5,823)	(4,826)	(4,455)	(4,940)	(3,404)	(2,903)	– ^a
50 I.E./kg	n	45	45	45	43	40	39	35	44	38	35
	Mittel	2,35	65,81	61,40	46,03	35,82	28,76	20,29	13,76	9,59	6,10
	(SD)	(2,551)	(15,452)	(13,253)	(9,655)	(7,876)	(6,788)	(5,904)	(4,725)	(4,138)	(3,288)
Studie CSL654_3002											
Alter <12 Jahre											
50 I.E./kg	n	27	27	25	22	19	26	23	26	24	15
	Mittel	2,30	52,77	49,53	34,62	24,03	19,67	12,75	9,02	5,96	2,81
	(SD)	(2,172)	(11,966)	(10,937)	(8,430)	(6,158)	(5,281)	(4,341)	(3,550)	(2,847)	(1,227)
Alter <6 Jahre											
50 I.E./kg	n	12	12	10	9	7	11	9	11	10	8
	Mittel	2,56	49,96	49,83	33,27	19,07	18,92	10,69	8,35	5,33	2,45
	(SD)	(2,150)	(11,228)	(9,538)	(9,595)	(3,136)	(5,192)	(4,242)	(3,882)	(2,661)	(0,941)
Alter bis 12 Jahre											
50 I.E./kg	n	15	15	15	13	12	15	14	15	14	7
	Mittel	2,09 (2,240)	55,03	49,33	35,55	26,93	20,22	14,07	9,51	6,41	3,23
	(SD)		(12,435)	(12,103)	(7,789)	(5,647)	(5,457)	(4,000)	(3,335)	(2,986)	(1,450)
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; SD: Standardabweichung											

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Um bei der Beurteilung der PK den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma vor der Infusion mit Albutrepenonacog alfa zu berücksichtigen, werden im Folgenden für den Ausgangswert korrigierte PK-Parameter aus den Studien mit Albutrepenonacog alfa berichtet.

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Studie CSL654_2004

In Studie CSL654_2004 liegt von 13 Patienten eine PK-Bewertung vor, die alle eine einzelne Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa erhielten. Nach der Infusion wurde zunächst ein rascher Anstieg der FIX-Aktivität im Plasma verzeichnet. Die mittlere Wiederfindungsrate betrug 1,45 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Nach Erreichen des Maximums zeichnet sich eine exponentielle Abnahme der FIX-Aktivität mit einer mittleren Halbwertszeit von 69,1 Stunden ab. Die AUC_{0-t} wurde auf 2.483 Stunden*I.E./dl geschätzt.

Abbildung 5 stellt den mittleren Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma in Studie CSL654_2004 nach einer Infusion mit Albutrepenonacog alfa graphisch dar.

Studie CSL654_3001

In Studie CSL654_3001 liegen von 51 Patienten die Ergebnisse einer PK-Untersuchung zu Beginn der Studie vor. Bei sechs Patienten wurde die PK nach einer Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa durchgeführt und bei 45 Patienten nach einer Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa.

Die mittlere Wiederfindungsrate betrug 1,29 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 1,27 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht). Nach Erreichen des Maximums zeigte sich eine exponentielle Abnahme der FIX-Aktivität mit einer mittleren Halbwertszeit von 60,2 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht erhielten, und von 85,9 Stunden in der Gruppe, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten. In mittlere AUC_{0-t} in den beiden Gruppen wurde auf 2.564 Stunden*I.E./dl (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 5.535 Stunden*I.E./dl (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht) geschätzt.

Abbildung 6 stellt den mittleren Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma in Studie CSL654_2004 nach einer Infusion mit Albutrepenonacog alfa graphisch dar. Der mittlere Verlauf der FIX-Aktivität nach einer Dosis des vorherigen FIX-Produkts der Patienten (nur von Patienten, bei denen eine entsprechende PK-Untersuchung durchgeführt wurde) ist zum Vergleich ebenfalls abgebildet, wodurch die längere Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa deutlich wird.

Kinder < 12 Jahre

Studie CSL654_3002

Die Kinder in der Studie CSL654_3002 erhielten zur PK-Untersuchung eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa. Die mittlere Wiederfindungsrate lag bei

1,01 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Nach Erreichen des Maximums sank der FIX-Verlauf exponentiell ab; es ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 64,9 Stunden und eine mittlere AUC_{0-t} von 3.483 Stunden*I.E./dl.

Abbildung 7 stellt den mittleren Verlauf der FIX-Aktivität im Plasma in Studie CSL654_2004 nach einer Infusion mit Albutrepenonacog alfa graphisch dar. Der mittlere Verlauf der FIX-Aktivität nach einer Dosis des vorherigen FIX-Produkts der Patienten (nur von Patienten, bei denen eine entsprechende PK-Untersuchung durchgeführt wurde) ist zum Vergleich ebenfalls abgebildet, wodurch die längere Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa deutlich wird.

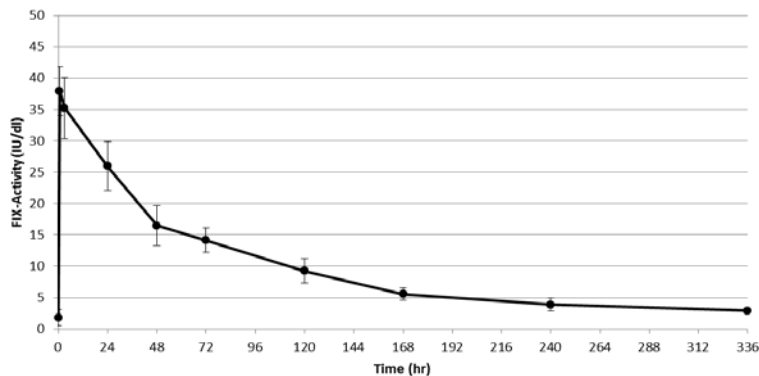
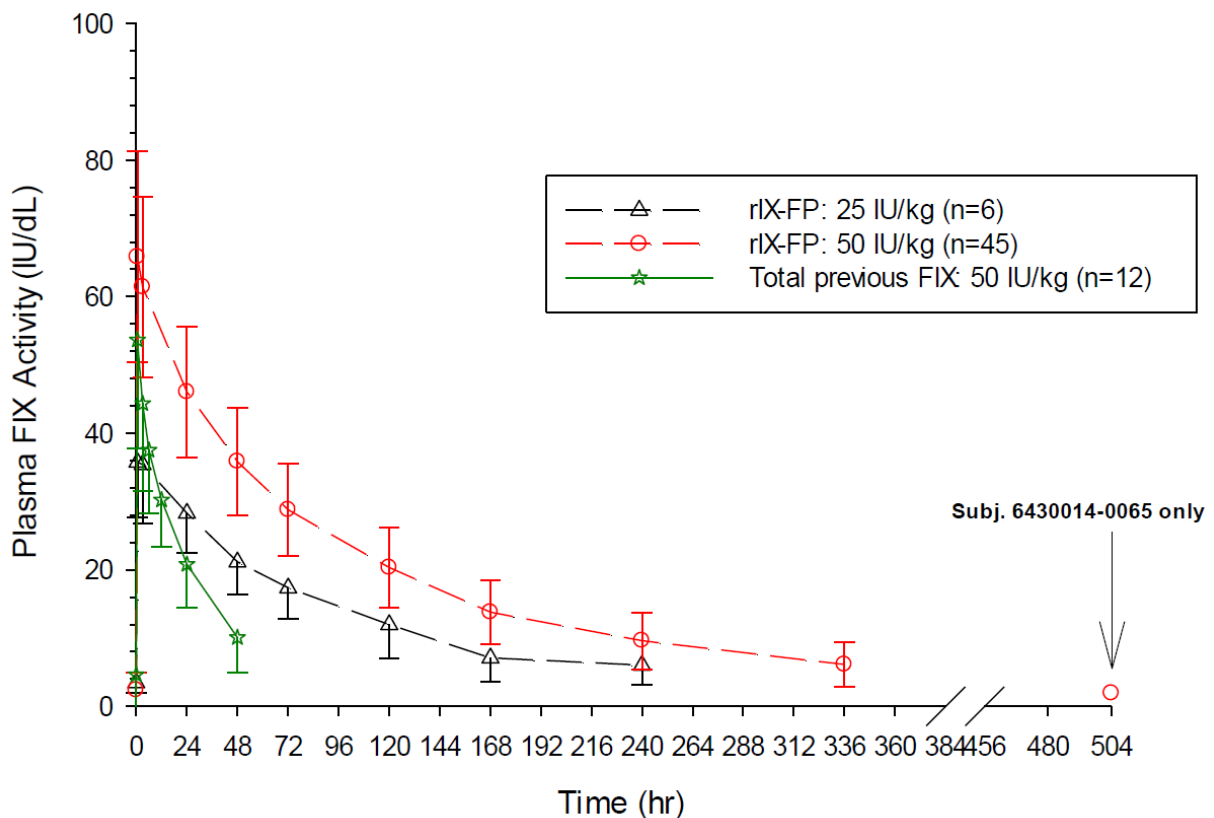


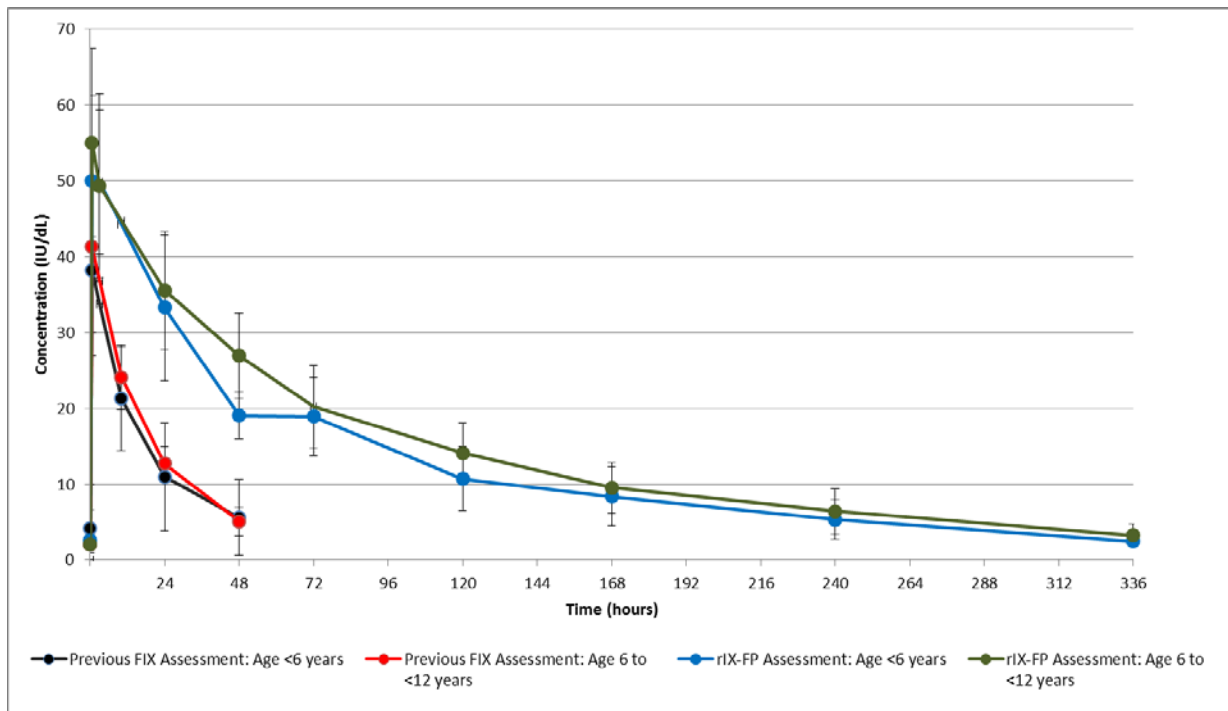
Abbildung 5: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_2004)



rIX-FP: Albutrepenonacog alfa

Total previous FIX: Vorhergehendes FIX-Produkt der Patienten (nur Patienten, für die eine entsprechende PK-Untersuchung durchgeführt worden war)

Abbildung 6: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach Infusion von 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa oder 50 UI/kg Körpergewicht des vorhergehenden FIX-Produkts im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_3001)



Previous FIX Assessment: Vorhergehendes FIX-Produkt der Patienten (nur Patienten, für die eine entsprechende PK-Untersuchung durchgeführt worden war)

rIX-FP Assessment: Albutrepenonacog alfa

Abbildung 7: Mittelwert (SD) der FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa oder des vorhergehenden FIX-Produkts im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie CSL654_3002)

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

Dosis / Körpergewicht	n	IR	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	CL ^a	Vz ^a	t _{1/2}	
		Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (Min; Max)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)
		[(I.E./ml)/(I.E./kg)]	[I.E./dl]	[h]	[h*I.E./dl]	[h*I.E./dl]	[kg*ml/h]	[dl/kg]	[h]	
AlphaNine: Lissitchkov et al.										
Alter ≥12 Jahre										
61,5-74,6 I.E./kg	25	k. A.	k. A.	k. A.	1352 (261)	1602 (312)	0,076 (0,02)	k. A.	34,5 (6,2)	
Immunine: Solano Trujillo et al.										
Alter <12 Jahre										
– ^b	4	0,91 (0,086)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Alter 12 bis 65 Jahre										
– ^b	28	1,10 (0,218)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Nonacog alfa: Kavakli et al.										
Alter 12 bis 65 Jahre										
ca. 50 I.E./kg	24	0,8 (0,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Nonacog alfa: Lambert et al.										
Alter 12 bis 65 Jahre										
75 I.E./kg (Wasserlösung)	24	0,68 (0,182)	51,2 (13,6)	k. A.	792 (192)	880 (220)	k. A.	k. A.	23,4 (5,2)	
75 I.E./kg (Kochsalzlösung)	24	0,73 (0,200)	54,5 (15,0)	k. A.	851 (215)	940 (237)	k. A.	k. A.	22,4 (5,3)	
Nonacog alfa: Monahan et al.										
Alter <6 Jahre										
75 I.E./kg	20	0,58 (0,09)	43,6 (6,8)	k. A.	435 (102)	574 (107)	13,6 (3,4) ^c	k. A.	10,9 (2,3)	
Nonacog alfa: Valentino et al.										
Alter 6 bis 65 Jahre										
50 I.E./kg	41	0,93 (0,31)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
100 I.E./kg	43	0,91 (0,35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung auf nächster Seite)

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

Dosis / Körpergewicht	n	IR	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	CL ^a	Vz ^a	t _{1/2}	
		Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (Min; Max)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)
		[(I.E./ml)/(I.E./kg)]	[I.E./dl]	[h]	[h*I.E./dl]	[h*I.E./dl]	[kg*ml/h]	[dl/kg]	[h]	
Nonacog gamma: Urasinski et al.										
Alter <12 Jahre										
75±5 I.E./kg	23	0,67 (0,16) ^d	k. A.	k. A.	k. A.	886 (134)	0,096 (0,017)	k. A.	25,3 (3,13)	
Alter <6 Jahre										
75±5 I.E./kg	11	0,59 (0,13) ^d	k. A.	k. A.	k. A.	724 (119)	0,106 (0,017)	k. A.	27,7 (2,66)	
Alter 6 bis 12 Jahre										
75±5 I.E./kg	12	0,73 (0,16)	k. A.	k. A.	k. A.	886 (134)	0,087 (0,012)	k. A.	23,2 (1,58)	
Nonacog gamma: Windyga et al.										
Alter 12 bis 65 Jahre										
75±5 I.E./kg	25	k. A.	66,2 (15,8)	k. A.	1068 (238)	k. A.	0,064 (0,013)	k. A.	26,7 (9,55)	
<p>Die Bestimmung der Parameter in dieser Tabelle erfolgte wenn möglich mit Korrektur für den Ausgangswert der FIX-Aktivität im Plasma (siehe Tabelle 4-59 für genaue Informationen hierzu).</p> <p>a: normiert auf das Körpergewicht. b: keine Angabe zur Dosis c: nicht auf das Körpergewicht normiert. d: Angabe für einen Patienten nicht verfügbar.</p> <p>Abkürzungen: AUC_{0-t}: Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; AUC_{t-∞}: Fläche unter der Kurve extrapoliert bis unendlich; CL: Clearance; C_{max}: maximale Plasmakonzentration; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E. Internationale Einheiten; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; SD: Standardabweichung; t_{1/2}: Halbwertszeit; t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration; Vz: Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase</p>										

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

In der Studie von **Lissitchkov et al.** wurde für alle 25 Patienten eine PK-Untersuchung nach einer Infusion von 61,5-74,6 I.E./kg Körpergewicht AlphaNine durchgeführt (die für die PK verwendete Dosis liegt somit oberhalb der in der Studie für die zweimal wöchentliche Prophylaxe vorgesehenen Dosisspanne von 20-40 I.E./kg Körpergewicht). Im Mittel ergab sich eine Halbwertszeit von 34,5 Stunden und eine AUC_{0-t} von 1.352 Stunden*I.E./dl. Eine graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der FIX-Aktivität im Plasma aus der Publikation von Lissitchkov et al. findet sich in Abbildung 9.

Solano Trujillo et al. berichten für 28 Patienten, die an ihrer Studie mit Immuline teilnahmen, nach einer nicht näher bestimmten Dosis eine Wiederfindungsrate von 1,10 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht.

In der Publikation von **Kavakli et al.** wird die mittlere Wiederfindungsrate der Patienten (N=24) nach einer Infusion mit Nonacog alfa (ca. 50 I.E./kg Körpergewicht) mit 0,8 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht beziffert.

Lambert et al. präsentieren PK-Ergebnisse für 24 Patienten aus ihrer Studie, für die eine PK-Untersuchung nach einer Infusion von 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa, jeweils einmal mit Wasserlösung und einmal mit Kochsalzlösung, durchgeführt wurde. Die mittlere Wiederfindungsrate lag mit der Wasserlösung bei 0,68 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht und mit der Kochsalzlösung bei 0,73 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Im Mittel betragen die Halbwertszeit 23,4 Stunden (mit Wasserlösung) bzw. 22,4 Stunden (mit Kochsalzlösung) und die AUC_{0-t} 792 Stunden*I.E./dl (mit Wasserlösung) bzw. 851 Stunden*I.E./dl (mit Kochsalzlösung). Eine graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der FIX-Aktivität im Plasma aus der Publikation von Lambert et al. findet sich in Abbildung 8.

In der Studie von **Valentino et al.** zeigte sich eine mittlere Wiederfindungsrate von 0,93 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa (n=41) und von 0,91 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht nach einer Infusion von 100 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa (n=43).

Windyga et al. beschreiben PK-Parameter von 25 Patienten, die eine Infusion von 75 ± 5 I.E./kg Körpergewicht Nonacog gamma erhielten. Die Wiederfindungsrate wird in der Studienpublikation (Windyga et al., 2014b) nicht angegeben. Die Halbwertszeit und die AUC_{0-t} betragen 26,7 Stunden bzw. 1.068 Stunden*I.E./dl.

Die Tabelle 4-64 bietet eine zusammenfassende Übersicht über Wiederfindungsraten, Halbwertszeiten und AUCs in den verschiedenen Studien (einschließlich Albutrepenonacog alfa).

Tabelle 4-64: Übersicht über die zentralen PK-Parameter in den Studien zu Albutrepenonacog alfa vs. in den Studien zu anderen FIX-Produkten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Dosis / Körpergewicht	IR	$t_{1/2}$	AUC _{0-t}
				[(I.E./ml)/(I.E./kg)] Mittel	[h] Mittel	[h*I.E./dl] Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	25 I.E./kg	1,45	69,1	2.483
	CSL654_3001	6	25 I.E./kg	1,29	60,2	2.564
	s.o.	45	50 I.E./kg	1,27	85,9 ^a	5.535 ^a
AlphaNine	Lissitchkov et al.	25	61,5-74,6 I.E./kg	k. A.	34,5	1.352
Immunine	Solano Trujillo et al.	28	k. A.	1,10	k. A.	k. A.
Nonacog alfa	Kavakli et al.	24	ca. 50 I.E./kg	0,8	k. A.	k. A.
	Lambert et al.	24	75 I.E./kg ^b	0,68	23,4	792
	s.o.	24	75 I.E./kg ^c	0,73	22,4	851
	Valentino et al. ^d	41	50 I.E./kg	0,93	k. A.	k. A.
	s.o.	43	100 I.E./kg	0,91	k. A.	k. A.
Nonacog gamma	Windyga et al.	25	75 \pm 5 I.E./kg	k. A.	26,7	1.068

a: N=43
b: Nonacog alfa in Wasser gelöst.
c: Nonacog alfa in Kochsalzlösung gelöst.
d: Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.
Abkürzungen: AUC_{0-t}: Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: keine Angabe; s.o.: siehe oben; $t_{1/2}$: Halbwertszeit

Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten sind höher als die der anderen FIX-Produkte. Trotz niedrigerer Dosen wurden zudem in den Studien mit Albutrepenonacog alfa deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs erzielt als in den Studien zu den anderen FIX-Produkten. Insbesondere ergab sich in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa eine bis zu 3,7-mal längere Halbwertszeit und im Vergleich zu Nonacog gamma eine bis zu 3,2-mal längere Halbwertszeit.

Kinder <12 Jahre

In der Publikation von **Solano Trujillo et al.** wird die mittlere Wiederfindungsrate von allen vier Kindern, die an der Studie zu Immunine teilnahmen, nach einer nicht näher bestimmten Dosis mit 0,91 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht beziffert.

Monahan et al. beschreiben in ihrer Studie die Ergebnisse einer PK-Untersuchung an 20 Kindern im Alter von <6 Jahren, jeweils nach einer Dosis von 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa. Im Mittel ergab sich für diese Kinder eine Wiederfindungsrate von 0,58 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht, eine Halbwertszeit von 10,9 Stunden und eine AUC_{0-t} von 435 Stunden*I.E./dl.

Für die 23 Kinder in der Studie von **Urasinski et al.**, die nach einer Infusion mit 75 \pm 5 I.E./kg Körpergewicht Nonacog gamma eine PK-Untersuchung erhielten, wird eine mittlere Wiederfindungsrate von 0,67 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht und eine mittlere Halbwertszeit von 25,3 Stunden berichtet.

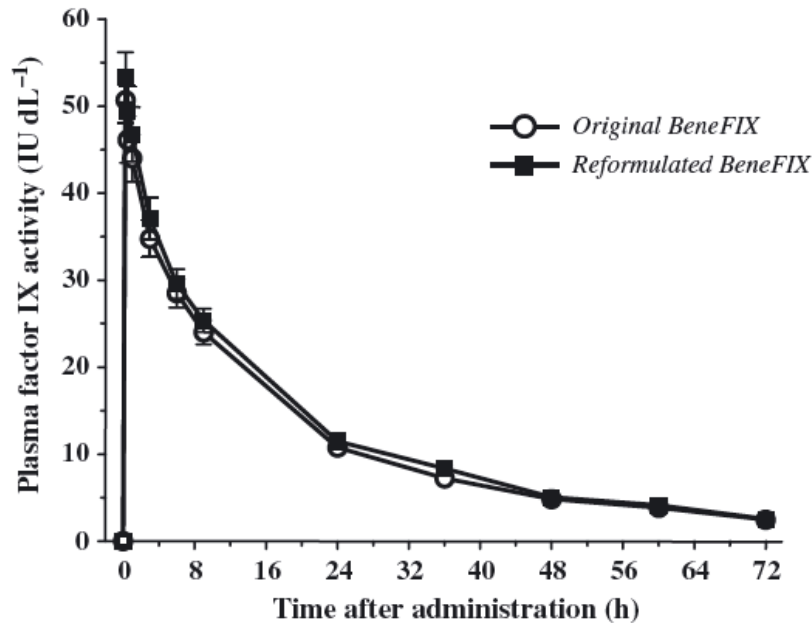
Die Tabelle 4-65 bietet eine zusammenfassende Übersicht über Wiederfindungsraten, Halbwertszeiten und AUCs in den verschiedenen Studien (einschließlich Albutrepenonacog alfa).

Tabelle 4-65: Übersicht über die zentralen PK-Parameter in den Studien zu Albutrepenonacog alfa vs. in den Studien zu anderen FIX-Produkten (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Dosis / Körpergewicht	IR [(I.E./ml)/(I.E./kg)] Mittel	t _{1/2} [h] Mittel	AUC _{0-t} [h*I.E./dl] Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3001	13	50 I.E./kg	1,01	64,9	3.483
Immunine	Solano Trujillo et al.	4	k. A.	0,91	k. A.	k. A.
Nonacog alfa	Monahan et al. ^b	20	75 I.E./kg	0,58 ^a	10,9	435
Nonacog gamma	Urasinski et al.	23	75±5 I.E./kg	0,67	25,3	1.068

a: N=22
b: Studie enthält ausschließlich Kinder <6 Jahre.
Abkürzungen: AUC_{0-t}: Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: keine Angabe; t_{1/2}: Halbwertszeit

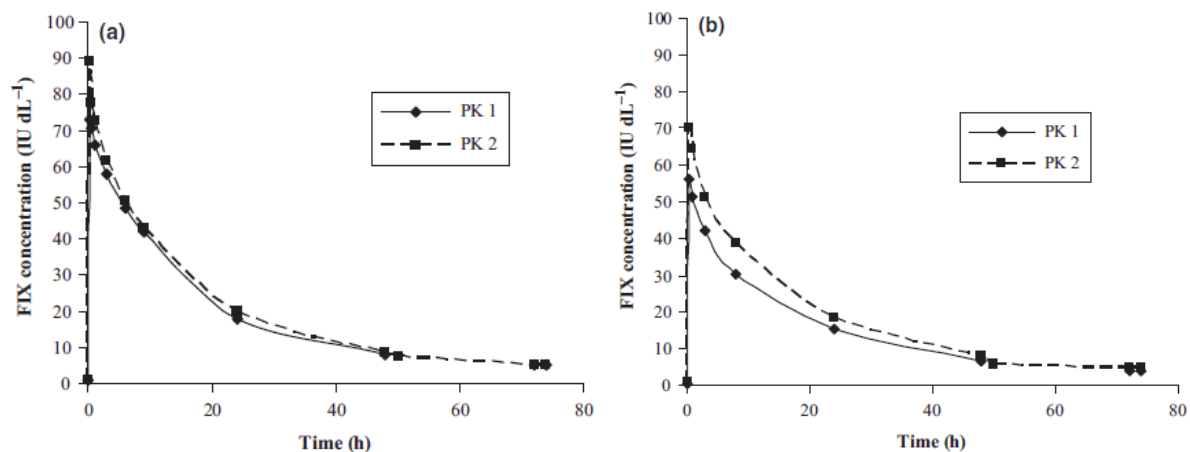
Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten sind länger als die der anderen FIX-Produkte, insbesondere als die der anderen rekombinanten Produkte (Nonacog alfa und Nonacog gamma). Trotz niedrigerer Dosen wurden in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Mittel deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs erreicht als in den Studien mit den anderen FIX-Produkten. Insbesondere zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa eine 6,0-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog alfa und eine 2,6-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog gamma.



Original BeneFIX: Nonacog alfa mit Wasserlösung

Reformulated BeneFIX: Nonacog alfa mit Kochsalzlösung

Abbildung 8: FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa in Wasser gelöst oder in Kochsalzlösung im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie Lambert et al.)



(a): Erwachsene ≥ 18 Jahre / (b): Jugendliche 12 bis < 18 Jahre

PK 1: PK-Untersuchung zu Beginn der Studie (erste Dosis)

PK 2: Wiederholte PK-Untersuchung nach sechs Monaten

Abbildung 9: FIX-Aktivität (I.E./dl) nach einer Infusion von ca. 62-75 I.E./kg Körpergewicht AlphaNine im zeitlichen Verlauf (ohne Korrektur für den Ausgangswert) (Studie Lissitchkov et al.)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung pharmakokinetischer Zielgrößen wird von der EMA zur Unterstützung der Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Blutgerinnungsfaktor-Substitutionstherapie explizit als wichtigster Surrogat-Parameter für die klinische Wirksamkeit von Blutgerinnungsfaktorkonzentraten genannt (European Medicines Agency, 2015a). Je länger der FIX Plasmaspiegel funktionell hoch gehalten wird, desto länger ist eine wirksame Prävention bzw. Behandlung von Blutungen möglich. Durch die verlängerte Halbwertszeit der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate können längere Dosierungsintervalle ermöglicht werden. Dem Patienten werden dadurch häufigere Injektionen erspart. Die therapeutische Relevanz, gerade auch in der pädiatrischen Population, ist vor dem speziellen Hintergrund dieser Erkrankung (in der ein beträchtlicher Teil des Leidensdrucks auf die Patienten als eine direkte Folge der kurzen Halbwertszeit der bislang verfügbaren Blutgerinnungsfaktor IX-Produkte angesehen werden kann) ersichtlich. Es besteht kein Grund, an der Übertragbarkeit der im vorliegenden Dossier zu diesem Endpunkt berichteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu zweifeln.

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

4.3.2.3.4 Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die eine bis zwei oder eine Infusion zur Behandlung erforderlich waren. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten gemäß den Richtlinien der WFH (World Federation of Hemophilia, 2005) oder lokalen Standards berechnet und sollte ≥ 25 I.E./kg Körpergewicht betragen. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten

Studie	Operationalisierung
CSL654_3001	Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte analog zu Studie CSL654_2004. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde gemäß den Richtlinien der WFH und wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten berechnet. Eine Erhöhung der Dosis bis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten
CSL654_3002	Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte analog zu Studie CSL654_2004. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien, sowie ggf. der Richtlinien der WFH bestimmt. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten
CSL654_3003	<i>Studie läuft noch, es liegen bisher keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.</i>
Studien mit anderen FIX-Produkten	
Kavakli et al.	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die ein bis zwei oder eine Infusion zur Behandlung erforderlich war. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung richtete sich nach dem Ermessen des Prüfarztes.
Lambert et al.	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die ein bis zwei oder eine Infusion zur Behandlung erforderlich war. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung erfolgte entsprechend der Verschreibung des Prüfarztes.
Lissitchkov et al.	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die ein bis zwei oder eine Infusion zur Behandlung erforderlich war. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung richtete sich nach der Schwere der Blutungen.
Monahan et al.	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die ein bis zwei oder eine Infusion zur Behandlung erforderlich war. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung richtete sich nach der Wiederfindungsrate des Patienten und erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mehr als 30 Expositionstage während der Studie hatten.
Solano Trujillo et al.	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>
Urasinski et al.	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die ein bis zwei oder eine Infusion zur Behandlung erforderlich war. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung erfolgte entsprechend der Verschreibung des Prüfarztes.
Valentino et al.	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die eine Infusion zur Behandlung erforderlich war. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung richtete sich nach dem Körpergewicht der Patienten und erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes.

Studie	Operationalisierung
Windyga et al	Berichtet wird im Folgenden der Anteil der behandlungsbedürftigen Blutungen, für die ein bis zwei oder eine Infusion zur Behandlung erforderlich war. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung richtete sich nach Art und Schwere der Blutung. Die Dosierung erfolgte nach folgendem Schema: Körpergewicht [kg] × erwünschter FIX-Anstieg [% oder I.E./dl] × 1,3 I.E./kg Körpergewicht.
NCT00484185	Berichtet wurde die durchschnittliche Zahl der Infusionen die Patienten im Mittel benötigten, um eine Blutung zu behandeln. Dieses Ergebnis wird im Folgenden der Vollständigkeit halber berichtet. Die Dosis der Infusionen für die Bedarfsbehandlung richtete sich nach dem Ermessen des Prüfarztes.
<p>a: Die Dosis zur Bedarfsbehandlung betrug nach möglichen Anpassungen durch die Prüfarzte durchschnittlich 57,4 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 26,5-75,0 I.E./kg Körpergewicht).</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; WFH: <i>World Federation of Hemophilia</i></p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behandlung von Blutungen in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit anderen FIX-Produkten						
Kavakli et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Lambert et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^b	ja	– ^a
Lissitchkov et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Monahan et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Urasinski et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Valentino et al.	– ^a	nein	unklar ^b	unklar ^b	ja	– ^a
Windyga et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
NCT00484185	– ^a	nein	nein	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).						
b: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Der Endpunkt Behandlung von Blutungen ist ein klinischer Endpunkt, der unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunde erhoben werden kann. Das führt zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse geeignet ist, um die Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen. Für Studien zu Albutrepenonacog alfa konnten Ergebnisse aus den vorliegenden Studienberichten extrahiert werden, während man bei den anderen FIX-Produkten auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlung von Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Anzahl Patienten	Anzahl Blutungen	Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungen	Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung der Blutung (%)	
			1 Infusion	1-2 Infusionen
Studie CSL654_2004				
Alter 12 bis 65 Jahre				
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung				
17	85	85	76 (89,4%)	85 (100%)
Studie CSL654_3001				
Alter 12 bis 65 Jahre				
Prophylaxe (Arm 1)				
40	166	101	93 (92,1%)	101 (100%)
Bedarfsbehandlung (Arm 2)				
23	225	220	208 (94,5%)	217 (98,6%)
Prophylaxe (Arm 2)				
19	42	37	34 (91,9%)	35 (94,6%)
Studie CSL654_3002				
Alter <12 Jahre				
Prophylaxe				
27	126	106	94 (88,7%)	103 (97,2%)
Alter <6 Jahre				
Prophylaxe				
12	62	45	40 (88,9%)	45 (100%)
Alter 6 bis 12 Jahre				
Prophylaxe				
15	64	61	54 (88,5%)	58 (95,1%)

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Studie CSL654_2004

Bei den 17 Patienten in Studie CSL654_3001 traten insgesamt 85 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Davon konnten alle Blutungen (100%) mit nur einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 89% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt.

Die Dosis der Infusionen zur Bedarfsbehandlung von Blutungen lag in der Studie zwischen 26,5 und 75,0 I.E./kg Körpergewicht.

Studie CSL654_3001

In Studie CSL654_3001 zeigten die 40 Patienten in Arm 1, die eine Prophylaxe erhielten, insgesamt 101 behandlungsbedürftige Blutungen. Es konnten 100% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa erfolgreich behandelt werden. Für 92% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. Bei den 23 Patienten in Arm 2 traten während der reinen Bedarfsbehandlung 220 behandlungsbedürftige Blutungen auf. Für 99% dieser Blutungen waren nur eine oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa zur Behandlung erforderlich, 95% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion. Nach ihrem Wechsel in eine prophylaktische Behandlung zeigten die betreffenden 19 Patienten in Arm 2 insgesamt 37 behandlungsbedürftige Blutungen. Davon konnten 95% mit einer einzigen Infusion Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 92% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion benötigt.

Für die Infusionen zur Bedarfsbehandlung von Blutungen war in der Studie gemäß Protokoll eine Dosis von 35 bis maximal 75 I.E./kg Körpergewicht erlaubt.

Untersuchung im Rahmen von chirurgischen Eingriffen

Während der Studie wurden sechs chirurgische Eingriffe bei insgesamt vier Patienten durchgeführt, die im Rahmen der chirurgischen Substudie betrachtet wurden. Alle Patienten erhielten vor dem Eingriff eine einzelne Dosis Albutrepenonacog alfa, während des Eingriffs waren keine zusätzlichen Faktorgaben notwendig. Der geschätzte Blutverlust lag innerhalb der vom Chirurgen/Prüferarzt erwarteten Spanne. Bei allen Eingriffen wurde die hämostatische Wirksamkeit zum Zeitpunkt des Wundverschlusses, 72 Stunden nach dem Eingriff und am Ende der Beobachtungsphase der chirurgischen Substudie (nach 14 Tagen), als gut oder sehr gut bewertet. Der mittlere Faktorverbrauch während der Beobachtungsphase betrug insgesamt 239,9 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 106-380 I.E./kg Körpergewicht) (CSL Behring, 2014).

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

Bei den Kindern in Studie CSL654_3002 gab es 106 behandlungsbedürftige Blutungen, die zu 97% mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden konnten. Für 89% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich.

Für die Infusionen zur Bedarfsbehandlung von Blutungen war in der Studie gemäß Protokoll eine Dosis von 35 bis maximal 75 I.E./kg Körpergewicht erlaubt.

Untersuchung im Rahmen von chirurgischen Eingriffen:

Zwei Kinder (im Alter von acht bzw. neun Jahren) bei denen während ihrer Teilnahme an der Studie jeweils ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, wurden im Rahmen der chirurgischen Substudie betrachtet. Diese Patienten erhielten vor dem Eingriff eine einzelne Dosis Albutrepenonacog alfa von 40 bzw. 50 I.E./kg Körpergewicht; während des Eingriffs wurden keine weiteren Faktorgaben benötigt. Bei beiden Patienten wurde die hämostatische Wirksamkeit, sowohl zum Zeitpunkt des Wundverschlusses als auch sieben Tage nach dem

Eingriff (nach 168 Stunden), als gut oder sehr gut bewertet. Es war keine Drainage der Wunden notwendig und es gab keine Hämatome. In den 72 Stunden nach dem Eingriff traten keine Nachblutungen auf (CSL Behring, 2013).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Behandlung von Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

Anzahl Patienten	Anzahl Blutungen	Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungen	Anzahl der notwendigen Infusionen zur Stillung der Blutung (%)	
			1 Infusion	1-2 Infusionen
AlphaNine: Lissitchkov et al.				
Alter ≥12 Jahre				
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung				
25	k. A.	499	443 (88,8%)	491 (98,3%)
Nonacog alfa: Kavakli et al.				
Alter 12 bis 65 Jahre				
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung				
25	k. A.	507	416 (82,1%)	485 (95,7%)
Nonacog alfa: Lambert et al.				
Alter 12 bis 65 Jahre				
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung				
15	k. A.	95	77 (81,1%)	88 (92,6%)
Nonacog alfa: Monahan et al.				
Alter <6 Jahre				
Prophylaxe (Nonacog alfa)				
22	k. A.	44	k. A.	39 (89%)
Nonacog alfa: NCT00484185				
keine Altersbeschränkung				
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung (nach Ermessen des Prüfarztes)				
135	k. A.	k. A.	k. A. ^a	k. A. ^a
Nonacog alfa: Valentino et al.				
Alter 6 bis 65 Jahre				
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung				
50	k. A.	k. A.	k. A. (78%)	k. A.
Nonacog gamma: Windyga et al.				
Alter 12 bis 65 Jahre				
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung				
73	k. A.	249	153 (61,4%)	211 (84,7%)
Nonacog gamma: Urasinski et al.				
Alter <12 Jahre				
Prophylaxe				
23	k. A.	26	k. A. (57,7%)	k. A. (88,5%)
a: Berichtet wird, dass die Patienten im Mittel 2,25 (4,33) benötigten, um eine Blutung zu behandeln. Abkürzungen: k. A.: keine Angabe				

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Lissitchkov et al. berichten, dass in ihrer Studie von 499 Blutungen 98% mit ein oder zwei Infusionen AlphaNine und 89% mit nur einer Infusion behandelt wurden.

In der Studie von **Kavakli et al.** konnten von 507 Blutungen insgesamt 96% mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa und 82,1% mit einer einzigen Infusion behandelt werden.

Von 95 aufgetretenen Blutungen in der Studie von **Lambert et al.** konnten 93% mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa behandelt werden; für 81% der Blutungen genügte eine einzige Infusion.

Valentino et al. berichten für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 6 Jahren gemeinsam, dass in ihrer Studie 78% der Blutungen mit einer Infusion Nonacog alfa behandelt wurden (die Dosis der Infusionen richtete sich nach dem Ermessen des Prüfarztes).

In der Studie von **Windyga et al.** gab es 249 Blutungen, von denen 85% mit einer oder zwei Infusionen Nonacog gamma behandelt wurden. Mit nur einer Infusion konnten 61% der Blutungen behandelt werden.

In Bezug auf die Studie **NCT00484185** wird angegeben, dass die Patienten im Mittel (SD) durchschnittlich 2,3 (4,33) Infusionen benötigten um auftretende Blutungen zu behandeln.

Angaben zur möglichen Dosisspanne der Infusionen zu Behandlung von Blutungen sind in keiner der Publikationen verfügbar (vgl. Tabelle 4-66).

Im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma konnte in den Studien zu Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil (zwischen 95% und 100%, je nach Studie bzw. Studienarm) der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Die Ergebnisse zu AlphaNine scheinen vergleichbar mit denen zu Albutrepenonacog alfa zu sein.

Kinder < 12 Jahre

Monahan et al. geben an, dass in ihrer Studie bei Kindern im Alter < 6 Jahren von 44 Blutungen 89% mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa behandelt werden konnten (die Dosis der Infusionen richtete sich nach dem Ermessen des Prüfarztes).

Urasinski et al. geben an, dass in ihrer Studie bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren 89% von insgesamt 26 Blutungen entweder eine oder zwei Infusionen Nonacog gamma erforderten; 58% der Blutungen erforderten nur eine Infusion (die Dosierung der Infusionen erfolgte entsprechend der Verschreibung des Prüfarztes).

Im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma konnte in der Studie CSL64_3002 mit Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil (97%) der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patientenrelevanz einer möglichst erfolgreichen Behandlung von akut auftretenden Blutungen (Bedarfsbehandlung) ist unmittelbar ersichtlich (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Der Erfolg der Behandlung soll auch nach Empfehlung der EMA in erster Linie anhand der für die jeweilige Behandlung notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor dokumentiert werden (European Medicines Agency, 2015a); von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse zu diesem Endpunkt auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>
CSL654_3001	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>
CSL654_3002	Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der Haemo-QoL (Questionnaire for Children and Teenager) für Kinder im Alter von ≥ 4 Jahren verwendet. Für die Kinder ≤ 7 Jahre wurde die Haemo-QoL Version für jüngere Kinder benutzt, und für die Kinder ≥ 8 Jahre die Version für ältere Kinder. Der Fragebogen wurde jeweils zu Beginn der Studie und bei Beendigung der Studie (≥ 50 ED) vervollständigt, um bewerten zu können, ob sich die Lebensqualität im Laufe der Studie veränderte. Dargestellt wird im Folgenden der Transformierte Scale Score anhand deskriptiver Statistiken jeweils zu Beginn und zum Ende der Studie sowie die Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten. Der Transformierte Scale Score misst die Beeinträchtigung der Lebensqualität (http://www.haemoqol.de/). Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Kinder im Alter ≥ 4 Jahre, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten. Die Ergebnisse liegen für Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren und Kinder im Alter von 8 bis <12 Jahren getrennt vor.
CSL654_3003	<i>Studie läuft noch, es liegen bisher keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.</i>
Studien mit anderen FIX-Produkten	
Kavakli et al.	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>
Lambert et al.	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>

Studie	Operationalisierung
Lissitchkov et al.	Endpunkt nicht berichtet.
Monahan et al.	Endpunkt nicht berichtet.
Solano Trujillo et al.	Endpunkt nicht berichtet.
Urasinski et al.	Endpunkt nicht berichtet.
Valentino et al.	Zur Beurteilung der Lebensqualität der Patienten wurde der Short Form 36 (SF-36) Fragebogen verwendet. Es sind ausschließlich Ergebnisse zur Dimension Körperliche Funktionsfähigkeit berichtet, die im Folgenden präsentiert werden.
Windyga et al.	Bewertet wurde die Lebensqualität der Patienten anhand des EuroQoL Quality of Life-5 Dimensions Fragebogen, anhand einer Visuellen Analogskala zur generellen Schmerzbeurteilung, anhand des Short Form 36 (SF-36) Fragebogens, anhand des Pediatric Quality of Life (PedsQL) Fragebogens und anhand des Haem-A-QoL Questionnaire und anhand des Haemo-QoL Questionnaire bewertet. Da insgesamt nicht von einer Vergleichbarkeit mit den zu Albutreponocog alfa vorliegenden Ergebnissen auszugehen ist, werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des SF-36 Short-Form Gesundheitsfragebogen sowie die Ergebnisse des Haemo-QoL Questionnaire dargestellt. Die Erhebungszeitpunkte waren zu Beginn der Studie und nach 26 Wochen Behandlung.
NCT00484185	Endpunkt nicht berichtet.
Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX	

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.

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_3003	– ^a	nein	nein	ja	ja	– ^a
Studien mit anderen FIX-Produkten						
Valentino et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^b	ja	– ^a
Windyga et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^b	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).						
b: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Die für die Untersuchung der Lebensqualität herangezogenen Instrumente (Haemo-QoL, bzw. Short-Form Gesundheitsfragebogen, SF-36) sind standardisierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung, bzw. zur Einschätzung durch die Eltern. Der in Studie CSL654_3002 verwendete Haemo-QoL ist ein krankheitsspezifisches Instrument, während der bei Windyga et al. und Valentino et al. verwendete SF-36 ein generischer Fragebogen ist.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

Haemo-QoL: Transformierter Scale Score (%)^a						
	n	Mittel (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	
Studie CSL654_3002						
Alter 4-7 Jahre						
Prophylaxe						
Beginn der Studie (Screening)	12	20,90 (9,465)	20,54	14,55; 24,60	7,7; 45,3	
Ende der Studie	11	21,58 (11,510)	20,37	11,11; 27,78	5,6; 44,4	
Individuelle Veränderung	10	3,03 (15,269)	4,72	-9,26; 11,06	-23,1; 25,0	
Alter 8-12 Jahre						
Prophylaxe						
Beginn der Studie (Screening)	8	27,94 (6,391)	27,38	24,44; 29,24	19,7; 41,7	
Ende der Studie	7	20,35 (3,360)	21,27	19,05; 23,11	14,0; 24,2	
Individuelle Veränderung	7	-7,34 (7,124)	-5,68	-14,86; -2,61	-18,6; 1,8	
a: Transformierter Scale Score des Haemo-QoL (TSS): Ein hoher Prozentwert deutet auf eine hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität hin (und umgekehrt).						
Abkürzungen: Haemo-QoL: <i>Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire</i> ; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung						

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

Bei den Kindern im Alter von 4 bis 7 Jahren nahm der transformierte Scale Score (Beeinträchtigung der Lebensqualität) zwischen Beginn und Ende der Studie im Mittel (SD) um 3,0 (15,3) Prozentpunkte zu. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 23,1 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 25,0 Prozentpunkten. Insgesamt deutet dies auf keine nennenswerte Veränderung der Lebensqualität hin.

Bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren nahm der transformierte Scale Score (Beeinträchtigung der Lebensqualität) im Mittel (SD) um 7,3 (7,1) Prozentpunkte ab. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 18,6 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 1,8 Prozentpunkten. Die Ergebnisse deuten tendenziell auf eine Verbesserung der Lebensqualität im Studienzeitraum hin.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

	n	Beginn der Studie Mittel (SD)	Ende der Studie	Individuelle Veränderung
Nonacog alfa: Valentino et al.				
Alter 6 bis 65 Jahre				
Prophylaxe				
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	40	64 ^b	66 ^c / 63 ^d	k. A.
Nonacog gamma: Windyga et al.^a				
Alter 12 bis 65 Jahre				
Prophylaxe				
SF-36: Körperliche Summenskala (PCS)	53	39,00	41,35	2,60
SF-36: Mentale Summenskala (MCS)	53	47,70	49,67	2,01
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	53	40,08	40,75	0,68
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	53	40,36	43,82	3,47
SF-36: Körperliche Schmerzen	53	42,26	45,72	3,45
SF-36: Gesundheitswahrnehmung	53	37,78	39,98	2,20
SF-36: Vitalität	53	50,21	52,75	2,46
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	53	41,82	44,60	2,78
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	53	44,44	44,80	0,37
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	53	45,65	47,95	2,44
Bedarfsbehandlung				
Haemo-QoL: Transformierter Scale Score	1	40,0	40,0	0,00
<p>a: Weitere Ergebnisse zur Lebensqualität in der Studie von Windyga et al. (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre) können dem Studienregistereintrag der Studie auf clinicaltrials.gov entnommen werden (NTC01174446) und werden hier nicht dargestellt, da die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Altersspanne der Patienten nicht für den historischen Vergleich mit Albutrepenonacog alfa geeignet sind.</p> <p>b: Wert am Ende der Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie.</p> <p>c: Wert am Ende der Prophylaxebehandlung mit 100 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich (n=35).</p> <p>d: Wert am Ende der Bedarfsbehandlungsphase mit 50 I.E./kg Körpergewicht zweimal wöchentlich (n=34).</p> <p>Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; Haemo-QoL: <i>Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire</i>; I.E.: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form Gesundheitsfragebogen</p>				

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Die Ergebnisse zur Lebensqualität der Patienten, die in der Studie **Valentino et al.** eine Prophylaxe mit Nonacog alfa erhielten, sind für die Domäne der Körperlichen Funktionsfähigkeit des SF-36 Fragebogens verfügbar. Eine eindeutige Änderung der Lebensqualität während der Studie ist nicht erkennbar.

Windyga et al. beschreiben für Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren die eine zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Nonacog gamma erhielten, Ergebnisse des SF-36 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es wird in allen Domänen eine mittlere Verbesserung der Lebensqualität berichtet. Nach Angaben von Windyga et al. sind die Veränderungen in zwei Domänen klinisch relevant (Körperliche Rollenfunktion und

Körperliche Schmerzen) und in drei weiteren Domänen im Grenzbereich zur klinischen Relevanz (Körperliche Summenskala, Gesundheitswahrnehmung und Vitalität). Für einen Patienten, der eine Bedarfsbehandlung erhielt, liegen Ergebnisse zum Haemo-QoL vor: der Patient zeigte keine Änderung seines transformierten Scale Scores während der Studie.

Ein Vergleich der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie von Valentino et al. und der Studie von Windyga et al. mit den Ergebnissen aus der Studie CSL654_3002 ist aufgrund des unterschiedlichen Alters der Patienten und der unterschiedlichen Messinstrumente, die zur Bestimmung der Lebensqualität verwendet wurden, nicht zweckmäßig.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität ist insbesondere bei Erkrankungen, die diese spürbar beeinträchtigen, immer von hoher Relevanz für die Betroffenen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die in den Studien zu Albutrepenonacog alfa zur Erhebung verwendeten Instrumente sind international gut etabliert und auch validiert (Riva et al., 2010). Von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events), wobei die Ereignisse jeweils wie folgt zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle UE - Therapieassoziierte UE - Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen - Infektionen an der Kathetereinstichstelle <p>Therapieassoziierte UE sind definiert als UE, die gemäß der Bewertung des Prüfarztes möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv in kausaler Verbindung mit der Behandlung stehen.</p> <p>Die UE in der Studie wurden mit MedDRA Version 14.1 codiert. Mögliche Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen werden im Folgenden als UE mit einem MedDRA Preferred Term aus der folgenden Liste definiert:</p> <p><i>Aortic embolus, Aortic thrombosis, Arterial thrombosis, Atrial thrombosis, Axillary vein thrombosis, Disseminated intravascular coagulation, Embolism, Embolism arterial, Embolism venous, Implant site thrombosis, Infusion site thrombosis, Injection site thrombosis, Intracardiac thrombus, Jugular vein thrombosis, Paradoxical embolism, Post procedural pulmonary embolism, Pulmonary artery thrombosis, Pulmonary embolism, Pulmonary infarction, Pulmonary microemboli, Pulmonary thrombosis, Subclavian vein thrombosis, Thrombophlebitis, Thrombophlebitis migrans, Thrombosis, Vena cava embolism, Vena cava thrombosis, Venous thrombosis, Venous thrombosis limb.</i></p> <p>Infektionen an der Kathetereinstichstelle werden im Folgenden als UE mit dem MedDRA Preferred Term <i>Catheter site infection</i> oder <i>Injection site infection</i> definiert. Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten</p>
CSL654_3001	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE (mit Ausnahme von UE während einer chirurgischen Operationsperiode), die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgt analog zu Studie CSL654_2004.</p>
CSL654_3002	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE (mit Ausnahme von UE während einer chirurgischen Operationsperiode), die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgt analog zu Studie CSL654_2004.</p>
CSL654_3003	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit UE (mit Ausnahme von UE während einer chirurgischen Operationsperiode), die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgt analog zu Studie CSL654_2004.</p>

Studie	Operationalisierung
Studien mit anderen FIX-Produkten	
Kavakli et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit UE, sowie mit therapieassoziierten UE, mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten und mit schwerwiegenden UE. UE in der Studie wurden mit MedDRA Version 17.0 codiert (ClinicalTrials.gov, 2015c). Mögliche Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle konnten analog zum Vorgehen bei der Studie CSL654_2004 betrachtet werden.
Lambert et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit UE, sowie mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten, und schwerwiegenden UE. Es gibt keine relevanten Angaben zu therapieassoziierten UE. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle werden in der Publikation nicht umfänglich berichtet (es gibt jedoch Angaben zu Thrombosen).
Lissitchkov et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit UE, sowie mit therapieassoziierten und schwerwiegenden UE. Es gibt keine relevanten Angaben zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle werden in der Publikation nicht umfänglich berichtet (es gibt jedoch Angaben zu thrombotischen Ereignissen). Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
Monahan et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit therapieassoziierten UE. Es gibt keine relevanten Angaben zu UE (gesamt), zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten, oder zu schwerwiegenden UE. Informationen zu Infektionen an der Kathetereinstichstelle liegen vor. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen werden in der Publikation nicht umfänglich berichtet (es gibt jedoch Angaben zu Thrombosen).
Solano Trujillo et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit UE. Es gibt keine relevanten Angaben zu therapieassoziierten UE, zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten oder zu schwerwiegenden UE. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle werden in der Publikation nicht umfänglich berichtet (es gibt jedoch Angaben zu thrombotischen Ereignissen).
Urasinski et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit therapieassoziierten UE sowie schwerwiegenden UE. Es gibt keine relevanten Angaben zu UE (gesamt) oder zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Informationen zu Infektionen an der Kathetereinstichstelle liegen vor. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen werden in der Publikation nicht umfänglich berichtet (es gibt jedoch Angaben zu thrombotischen Ereignissen).
Valentino et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit UE, sowie UE, die zum Behandlungsabbruch führten und schwerwiegenden UE. Es gibt keine relevanten Angaben zu therapieassoziierten UE. Die berichteten Angaben betreffen UE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten (treatment-emergent events). UE in der Studie wurden mit MedDRA Version 12.1 codiert (ClinicalTrials.gov, 2011). Mögliche Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle konnten analog zum Vorgehen bei Studie CSL654_2004 betrachtet werden.

Studie	Operationalisierung
Windyga et al	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit UE, sowie therapieassoziierten UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten. UE in der Studie wurden mit MedDRA codiert (ClinicalTrials.gov, 2015a). Mögliche Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle konnten analog zum Vorgehen bei Studie CSL654_2004 betrachtet werden.
NCT00484185	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit therapieassoziierten UE, sowie schwerwiegenden UE. Es gibt keine relevanten Angaben zu UE (gesamt) oder zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten. UE in der Studie wurden mit MedDRA Version 15.0 codiert. Mögliche Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle konnten analog zum Vorgehen bei Studie CSL654_2004 betrachtet werden.
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit anderen FIX-Produkten						
Kavakli et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Lambert et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Lissitchkov et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Monahan et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Solano Trujillo et al.	– ^a	nein	nein	unklar ^b	ja	– ^a
Urasinski et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Valentino et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Windyga et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
NCT00484185	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).						
b: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Generell erfolgt die Erfassung, Kodierung und Berichterstattung unerwünschter Ereignisse im Rahmen von Interventionsstudien nach etablierten Standards. Für Studien zu Albutrepenonacog alfa konnten Angaben zu unerwünschten Ereignissen aus den vorliegenden Studienberichten extrahiert werden, während man bei den anderen FIX-Produkten auf Angaben aus öffentlich zugänglichen Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war. Die Beurteilung des Verträglichkeitsprofils von Albutrepenonacog alfa ist somit mit guter Aussagesicherheit möglich, wohingegen das Verträglichkeitsprofil der anderen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkte in den zur Verfügung stehenden Quellen teilweise

lückenhaft berichtet wird. Zu berücksichtigen ist, dass die Beobachtungsdauer der verschiedenen Studien variiert, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Studie CSL654_2004		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle Unerwünschten Ereignisse	17	14 (82,4%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	17	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	17	0
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	17	0
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	17	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	17	0
Studie CSL654_3001		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle Unerwünschten Ereignisse	63	54 (85,7%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	63	5 (7,9%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	63	2 (3,2%)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	63	2 (3,2%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	63	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	63	0
Studie CSL654_3002		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
Alle Unerwünschten Ereignisse	27	26 (96,3%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	27	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	27	0
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	27	4 (14,8%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	27	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	27	0
Studie CSL654_3003		
Alter ≤70 Jahre		
Prophylaxe		
Alle Unerwünschten Ereignisse	80	29 (36,3%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	80	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	80	0
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	80	2 (2,5%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	80	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	80	0
a: Extensionsstudie für verschiedene durch CSL Behring gesponserte Lead-In-Studien, einschließlich CSL654_3001 und CSL654_3002. Eine separate Analyse nach Altersgruppen ist bisher nicht verfügbar. Abkürzungen: n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten		

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa***Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre****Studie CSL654_2004*

In Studie CSL654_2004 zeigten insgesamt 14 Patienten (82,4%) ein UE. Darunter waren keine therapieassoziierten UE oder UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Es gab keine SUE. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten nicht auf.

Studie CSL654_3001

In Studie CSL654_3001 traten bei insgesamt 54 Patienten (85,7%) UE auf. Zwei Patienten (3,2%) berichteten ein SUE (Synovitis, erworbene epileptische Aphasie), jedoch ohne Zusammenhang mit der Behandlung. Fünf Patienten (7,9%) berichteten potenziell therapieassoziierte UE (Kopfschmerzen, Schwindel, Ausschlag, Ekzeme, Blutergüsse an der Injektionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen), die alle milder oder moderater Ausprägung waren (CSL Behring, 2014). Zwei der Patienten (3,2%) brachen die Behandlung infolge eines UE ab. Es gab weder Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen noch Infektionen an der Kathetereinstichstelle.

Kinder <12 Jahre*Studie CSL654_3002*

In Studie CSL654_3002 zeigten insgesamt 26 Patienten (96,3%) ein UE. Darunter waren keine therapieassoziierten UE oder UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Vier Patienten berichteten SUE (Arthralgie, Fraktur des Unterarms, Leistenschmerzen, Kopfverletzung, Zungenverletzung). Es traten weder Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen noch Infektionen an der Kathetereinstichstelle auf.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder*Studie CSL654_3003*

In der Extensionsstudie CSL654_3003 traten bis zur vorliegenden Interimanalyse bei 29 Patienten (36,3%) UE auf. Es gab keine therapieassoziierten UE oder UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Zwei Patienten zeigten ein SUE (Kolonpolyp, Ösophagitis). Es gab weder Fälle von Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen noch von Infektionen an der Kathetereinstichstelle.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
AlphaNine: Lissitchkov et al.		
Alter ≥12 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle Unerwünschten Ereignisse	25	8 (33,3%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	25	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	25	k. A.
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	25	1 (4,0%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	25	– ^a
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	25	k. A.
Immunine: Solano Trujillo et al.		
Alter <65 Jahre		
Prophylaxe		
Alle Unerwünschten Ereignisse	44	20 (45,5%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	44	k. A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	44	k. A.
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	44	k. A.
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	44	– ^a
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	44	k. A.
Nonacog alfa: Kavakli et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle Unerwünschten Ereignisse	25	24 (96,0%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	25	3 (12,0%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	25	0
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	25	5 (20,0%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	25	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	25	0
Nonacog alfa: Lambert et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle Unerwünschten Ereignisse	34	6 (17,6%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	34	3 (8,8%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	34	0
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	34	2 (5,8%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	34	– ^b
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	34	k. A.

(Fortsetzung auf nächster Seite)

	n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)
Nonacog alfa: Monahan et al.		
Alter <6 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle Unerwünschten Ereignisse	25	k. A.
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	25	2 (8,0%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	25	k. A.
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	25	k. A.
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	25	– ^b
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	25	1 (4,0%)
Nonacog alfa: NCT00484185		
keine Altersbeschränkung		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung (nach Ermessen des Prüfarztes)		
Alle Unerwünschten Ereignisse	178	k. A.
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	178	1 (0,6%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	178	k. A.
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	178	4 (2,3%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	178	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	178	0
Nonacog alfa: Valentino et al.		
Alter <6 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle Unerwünschten Ereignisse	50	30 (60%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	50	k. A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	50	1 (2%)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	50	5 (10%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	50	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	50	0
Nonacog gamma: Urasinski et al.		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
Alle Unerwünschten Ereignisse	23	k. A.
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	23	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	23	k. A.
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	23	3 (13,0%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	23	– ^a
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	23	1 (4,3%)
Nonacog gamma: Windyga et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Alle Unerwünschten Ereignisse	73	37 (50,7%)
Therapieassoziierte Unerwünschte Ereignisse	73	2 (2,7%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	73	1 (1,4%)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	73	4 (5,5%)
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	73	0
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	73	0
a: Es wird berichtet, dass es keine thrombotischen Ereignisse gab.		
b: Es wird berichtet, dass es keine Thrombosen gab.		
Abkürzungen: k. A.: Keine Angabe; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten		

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

In der Studie von **Lissitchkov et al.** zu AlphaNine zeigten 33% der Patienten UE und 4% SUE. Therapieassoziierte UE traten nicht auf. Zudem wird berichtet, dass es keine Thrombosen gab. Zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE sowie zu Infektionen an der Kathetereinstichstelle gibt es keine Angaben.

Gemäß der Publikation von **Solano Trujillo et al.**, in der UE für alle Altersgruppen (einschließlich der Kinder <12) gemeinsam beschrieben werden, zeigten 46% der Patienten, die Immuline erhielten, ein UE. Es wird berichtet, dass es keine thrombotischen Ereignisse gab. Zu SUE, therapieassoziierten UE sowie zu Infektionen an der Kathetereinstichstelle gibt es keine Angaben.

In der Studie von **Kavakli et al.** zu Nonacog alfa zeigten 96% der Patienten UE. Der Anteil der Patienten mit therapieassoziierten UE betrug 12% und der Anteil der Patienten mit SUE betrug 20%. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE, Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten in der Studie nicht auf.

Lambert et al. berichten, dass in ihrer Studie zu Nonacog alfa insgesamt 18% der Patienten ein UE zeigten und 9% der Patienten ein therapieassoziiertes UE. Therapieabbrüche aufgrund von UE gab es nicht. Ein SUE zeigten 6% der Patienten. Es traten weder Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen noch Infektionen an der Kathetereinstichstelle auf.

Der Anteil der Patienten, die in der Studie **NCT00484185** mit Nonacog alfa ein UE zeigten ist insgesamt nicht berichtet. Jedoch wird aufgeführt, dass 1% der Patienten ein therapieassoziiertes UE und 2% der Patienten ein SUE zeigten. Zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE gibt es keine Angaben. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten nicht auf.

In der Studie von **Valentino et al.** zu Nonacog alfa traten bei 60% der Patienten UE und bei 10% der Patienten SUE auf. Ein Patient (2%) brach die Behandlung aufgrund eines UE ab. Angaben zu therapieassoziierten UE gibt es nicht. Es wurden weder Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen noch Infektionen an der Kathetereinstichstelle berichtet.

Windyga et al. geben an, dass insgesamt 51% der Teilnehmer ihrer Studie zu Nonacog gamma ein UE zeigten. Bei 1% der Patienten wurde die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen. Therapieassoziierte UE traten bei 3% der Patienten und SUE bei 5% der Patienten auf. Es wurden keine Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen und keine Infektionen an der Kathetereinstichstelle verzeichnet.

Insgesamt lassen die vorliegenden Ergebnisse keine Schlüsse über mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten zu.

Kinder <12 Jahre

In der Publikation von **Monahan et al.** wird die Gesamtzahl der Patienten mit UE nicht beschrieben, ebenso wie der Anteil der Patienten mit SUE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Der Anteil der Patienten mit UE, die im Zusammenhang mit der Therapie (Nonacog alfa) standen, ist mit 8% beziffert. Es wird berichtet, dass es keine Thrombosen gab. Ein Patient (4%) zeigte eine Infektion an der Kathetereinstichstelle.

Urasinski et al. machen keine Angaben zur Gesamtzahl der Patienten mit UE in ihrer Studie zu Nonacog gamma. Auch der Anteil der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE ist nicht beschrieben. SUE traten bei 13% der Patienten auf. Therapieassoziierte UE gab es nicht. Zudem wird berichtet, dass keine thrombotischen Ereignisse auftraten. Ein Patient (4%) zeigte eine Infektion an der Kathetereinstichstelle.

Insgesamt lassen die vorliegenden Ergebnisse keine Schlüsse über mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten zu.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Sicherheit eines neuen Wirkstoffes/Arzneimittels in der bestimmungsgemäßen Anwendung sicherzustellen ist oberstes Gebot bei allen zulassungsrelevanten klinischen Studien (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Darüber hinaus können unerwünschte Therapieeffekte generell auch in der klinischen Praxis jederzeit auftreten und vom behandelnden Arzt erfasst werden. Es gibt somit keinen Grund zur Annahme, dass die berichteten Ergebnisse zu UE die Situation im deutschen Versorgungskontext nicht adäquat abbilden; die Ergebnisse sind vielmehr übertragbar.

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

4.3.2.3.3.7 Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – 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 4-78: Operationalisierung des Endpunktes Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX und mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten (treatment-emergent events). Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein wurden in der Studie nicht routinemäßig untersucht.</p> <p>Die Untersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor mit Blutproben, die vor der ersten Gabe der Studie und zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie (in Woche 4, in Woche 12 und am Ende des Beobachtungszeitraums) entnommen wurden.</p> <p>Der Nachweis von Antikörpern erfolgte mit antikörperbasierten Nachweisverfahren (ELISA). Zunächst wurde eine Screening-Untersuchung auf Antikörper durchgeführt. War diese positiv, so wurde zur Bestätigung des Befundes eine zweite ELISA-Untersuchung durchgeführt, um zwischen verschiedenen Antikörpern zu unterscheiden.</p> <p>Der Nachweis von Hemmkörpern erfolgte mit dem Bethesda-Assay mit der Neijmegen-Modifikation im lokalen Labor. Im Falle eines positiven Testbefundes wurde eine weitere Probe genommen und in einem zentralen Labor untersucht.</p> <p>Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Albutrepenonacog alfa erhielten.</p>
CSL654_3001	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa und mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Untersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor mit Blutproben, die vor der ersten Gabe der Studie und zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie (in Woche 12, in Woche 28, in Woche 44, in Woche 60 und am Ende des Beobachtungszeitraums) entnommen wurden.</p> <p>Der Nachweis von Antikörpern und Hemmkörpern erfolgte analog zu Studie CSL654_2004.</p>
CSL654_3002	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa und mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Untersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor mit Blutproben, die vor der ersten Gabe der Studie und zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie (in Woche 12, in Woche 36 und am Ende des Beobachtungszeitraums) entnommen wurden. Die Untersuchung auf Hemmkörper erfolgte zudem zusätzlich noch zu weiteren Zeitpunkten (in Woche 4 und in Woche 26).</p> <p>Der Nachweis von Antikörpern und Hemmkörpern erfolgte analog zu Studie CSL654_2004.</p>

Studie	Operationalisierung
CSL654_3003	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa und mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten (treatment-emergent events).</p> <p>Die Untersuchungen auf Hemmkörper und Antikörper erfolgen durch das Zentrallabor mit Blutproben, die vor der ersten Gabe der Studie und zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie (nach 12 Monaten, 24 Monaten, 36 Monaten und am Ende des Beobachtungszeitraums) entnommen werden. Die Untersuchung auf Hemmkörper erfolgt zudem zusätzlich noch zu weiteren Zeitpunkten (nach 6 Monaten, nach 18 Monaten und nach 30 Monaten).</p> <p>In Arm 4 gilt ein abweichendes Zeitschema, hier wurden jedoch noch keine Patienten eingeschlossen.</p> <p>Der Nachweis von Antikörpern und Hemmkörpern erfolgte analog zu Studie CSL654_2004.</p>
Studien mit anderen FIX-Produkten	
Kavakli et al.	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX. Die verwendete Methode zur Bestimmung von Hemmkörpern sowie die Messfrequenz sind nicht beschrieben.</p> <p>Zu Antikörpern gegen den Wirkstoff und Antikörpern gegen CHO-Wirtszellen werden keine Angaben gemacht.</p>
Lambert et al.	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX und mit Antikörpern gegen FIX. Hemmkörper und FIX-Antikörper wurden vor der ersten Gabe der Studienmedikation sowie alle 3 Monate während der Studie bestimmt. Der Nachweis von Hemmkörpern erfolgte mittels Bethesda-Assay. Der Nachweis von Antikörpern erfolgte mittels ELISA. Zu Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein werden in der Publikation keine Angaben gemacht.</p>
Lissitchkov et al.	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX. Der Nachweis von Hemmkörpern erfolgte zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie mittels ELISA. Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein sind bzgl. AlphaNine nicht relevant, da es sich um ein plasmatisches FIX-Produkt handelt. Zu Antikörpern gegen den Wirkstoff werden in der Publikation keine spezifischen Angaben gemacht (es gibt jedoch Angaben zu allergischen Reaktionen).</p>
Monahan et al.	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX. Hemmkörper und FIX-Antikörper wurden vor der ersten Gabe der Studienmedikation sowie alle 1-3 Monate während der Studie bestimmt. Der Nachweis von Hemmkörpern erfolgte mittels Bethesda-Assay. Der Nachweis von Antikörpern erfolgte mittels ELISA. Es wird jedoch nicht berichtet, ob Antikörper auftraten.</p>
Solano Trujillo et al.	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX. Die Messmethode und Messfrequenz werden in der Publikation nicht beschrieben. Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein sind bzgl. Immuline nicht relevant, da es sich um ein plasmatisches FIX-Produkt handelt. Zu Antikörpern gegen den Wirkstoff werden keine ausreichenden Angaben gemacht.</p>
Urasinski et al.	<p>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, mit Antikörpern gegen FIX und mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein. Der Nachweis von Hemmkörpern erfolgte mittels Bethesda-Assay. Der Nachweis von Antikörpern erfolgte mittels ELISA. Es gibt keine Angaben zur Messfrequenz.</p>

Studie	Operationalisierung
Valentino et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX. Die Messmethode und Messfrequenz werden in der Publikation nicht beschrieben. Zu Antikörpern gegen den Wirkstoff oder das CHO-Wirtszellprotein werden in der Publikation keine Angaben gemacht (es wird jedoch berichtet, dass keine allergischen Reaktionen auftraten).
Windyga et al	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, mit Antikörpern gegen FIX und mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein. Der Nachweis von Hemmkörpern erfolgte mittels Bethesda-Assay. Der Nachweis von Antikörpern erfolgte mittels ELISA. Es gibt keine Angaben zur Messfrequenz.
NCT00484185	<i>Endpunkt nicht berichtet.</i>
Abkürzungen: CHO: <i>Chinese Hamster Ovary</i> ; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; ELISA: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit anderen FIX-Produkten						
Kavakli et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Lambert et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Lissitchkov et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Monahan et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Solano Trujillo et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Urasinski et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Valentino et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
Windyga et al.	– ^a	nein	ja	unklar ^b	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).						
b: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Endpunkt, der unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunde erhoben werden kann. Das führt zu der Bewertung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse geeignet ist, um die Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen. Für Studien zu Albutrepenonacog alfa konnten Ergebnisse aus den vorliegenden Studienberichten extrahiert werden, während man bei den anderen FIX-Produkten auf Angaben aus öffentlich zugängliche Quellen (Publikationen, Registereinträge) angewiesen war. Zu berücksichtigen ist, dass die Beobachtungsdauer der verschiedenen Studien variiert, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Anzahl der betroffenen Patienten (%)
Studie CSL654_2004		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	17	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	17	0
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	– ^a	
Studie CSL654_3001		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	63	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	63	0
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	63	0
Studie CSL654_3002		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
Hemmkörper gegen FIX	27	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	27	0
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	27	0
Studie CSL654_3003^b		
Alter ≤70 Jahre		
Prophylaxe		
Hemmkörper gegen FIX	80	0
Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa	80	0
Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein	80	0

a: Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein wurden in der Studie nicht routinemäßig untersucht.
b: Extensionsstudie für verschiedene durch CSL Behring gesponserte Lead-In-Studien, einschließlich CSL654_3001 und CSL654_3002. Eine separate Analyse nach Altersgruppen ist bisher nicht verfügbar.
Abkürzungen: CHO: *Chinese Hamster Ovary*; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Studie CSL654_2004

Es traten keine Hemmkörper gegen FIX oder Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa auf. Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein wurden in der Studie nicht erfasst.

Studie CSL654_3001

Es traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf.

Kinder <12 Jahre*Studie CSL654_3002*

Es traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder*Studie CSL654_3003*

Bis zu der vorliegenden, aktuellsten Interimanalyse traten in der laufenden Extensionsstudie keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf. In Arm 4 der Extensionsstudie (Patienten ≤ 18 Jahre ohne Vorbehandlung mit einem FIX-Produkt) wurden bis zum Datenschnitt der Interimanalyse keine Patienten eingeschlossen. Die vorliegenden Interimergebnisse beruhen somit ausschließlich auf nicht-vorbehandelten Patienten; dies entspricht auch den Einschlusskriterien für den Studienpool im Dossier.

Seit dem vorliegenden Datenschnitt wurden auch nicht-vorbehandelte Patienten in Arm 4 der laufenden Extensionsstudie aufgenommen. Innerhalb dieser Patientenpopulation entwickelte ein 11-jähriger Junge nach 13 Expositionstagen unter einer prophylaktischen Therapie mit 50 I.E./kg Körpergewicht und einer Applikationsfrequenz alle sieben Tage Hemmkörper. Aufgrund der Art der Mutation (große Deletion im FIX-Gen) und des nicht-vorbehandelten Status hatte dieser Patient ein hohes Risiko Hemmkörper unter einer Substitutionstherapie zu entwickeln. Der Patienten verblieb weiterhin in der Studie und die Blutungen werden weiterhin mit Albutrepenonacog alfa behandelt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

	n	Anzahl der betroffenen Patienten (%)
AlphaNine: Lissitchkov et al.		
Alter ≥12 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	25	0
Antikörper gegen den Wirkstoff	25	k. A. ^a
Antikörper gegen Wirtszellprotein	– ^c	
Immunine: Solano Trujillo et al.		
Alter <65 Jahre		
Prophylaxe		
Hemmkörper gegen FIX	44	0
Antikörper gegen den Wirkstoff	44	k. A. ^b
Antikörper gegen Wirtszellprotein	– ^c	
Nonacog alfa: Kavakli et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	25	0
Antikörper gegen den Wirkstoff	25	k. A.
Antikörper gegen Wirtszellprotein	25	k. A.
Nonacog alfa: Lambert et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	34	0
Antikörper gegen den Wirkstoff	34	0 ^d
Antikörper gegen Wirtszellprotein	34	k. A.
Nonacog alfa: Monahan et al.		
Alter <6 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	25	1 (4,0%) ^e
Antikörper gegen den Wirkstoff	25	k. A.
Antikörper gegen Wirtszellprotein	25	k. A.
Nonacog alfa: Valentino et al.		
Alter <6 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	50	0
Antikörper gegen den Wirkstoff	50	k. A. ^a
Antikörper gegen Wirtszellprotein	50	k. A.
Nonacog gamma: Urasinski et al.		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
Hemmkörper gegen FIX	23	0
Antikörper gegen den Wirkstoff	23	0 ^f
Antikörper gegen Wirtszellprotein	23	0 ^f

(Fortsetzung auf nächster Seite)

	n	Anzahl der betroffenen Patienten (%)
Nonacog gamma: Windyga et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Hemmkörper gegen FIX	73	0
Antikörper gegen den Wirkstoff	73	6 (8,2%) ^g
Antikörper gegen Wirtszellprotein	73	0
<p>a: Es wird berichtet, dass es keine allergischen Reaktionen gab.</p> <p>b: Es wird berichtet, dass es keine therapieassoziierten bindenden Antikörper gab („[no] treatment-related specific binding antibodies“).</p> <p>c: Plasmatisches Blutgerinnungsfaktor IX-Produkt.</p> <p>d: Es wird berichtet, dass es keine Antikörper gegen FIX gab („All ELISA results were negative for the presence of antiFIX antibody“).</p> <p>e: Es handelte sich um einen nicht-vorbehandelten Patienten.</p> <p>f: Es wird berichtet, dass es keine bindenden Antikörper gegen FIX, CHO-Proteine und rFurin gab („no [...] specific binding antibodies against FIX, rFurin or CHO protein“).</p> <p>g: Es wird berichtet, dass 6 Patienten Antikörper gegen FIX und 9 Patienten Antikörper gegen rFurin ausbildeten.</p> <p>Abkürzungen: CHO: <i>Chinese Hamster Ovary</i>; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; ELISA: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i></p> <p>k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten</p>		

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Hemmkörper gegen FIX wurden in keiner der vorliegenden Studien nachgewiesen.

Die Angaben zu Antikörpern gegen den Wirkstoff sind zum Teil lückenhaft. Lissitchkov et al., Solano Trujillo et al., Kavakli et al. und Valentino et al. machen diesbezüglich keine Angaben. **Lambert et al.** berichten, dass in ihrer Studie zu Nonacog alfa keine Antikörper gegen FIX auftraten. In der Studie von **Windyga et al.** zu Nonacog gamma bildeten 8,2% der Patienten Antikörper gegen FIX aus. In den Publikationen zu Nonacog alfa finden sich keine Angaben zur Ausbildung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein. In der Studie von Windyga et al. wurden keine Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein nachgewiesen.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse können keine relevanten Unterschiede zu Albutrepenonacog alfa keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

Kinder <12 Jahre

In der Studie zu Nonacog gamma von **Urasinski et al.** traten keine Hemmkörper gegen FIX auf. Zudem wird berichtet, dass die Patienten keine Antikörper gegen FIX oder CHO-Wirtszellprotein aufwiesen.

Monahan et al. berichten, dass bei einem Patienten (4%) in ihrer Studie zu Nonacog alfa Hemmkörper gegen FIX nachgewiesen wurden. Allerdings handelte es sich bei diesem Patienten um ein Kind, das vor Studienbeginn noch keine Therapie mit FIX erhalten hatte.

Auf Basis der berichteten Angaben können keine relevanten Unterschiede zu Albutrepenonacog alfa keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das primäre Ziel einer Hämophilie-Behandlung kann nur mittels wirksamer Blutgerinnungsfaktor-Produkte erreicht werden. Die Ausbildung von Hemmkörpern oder von Antikörpern gegen den Wirkstoff steht dem entgegen – daher ist eine gewissenhafte Dokumentation dieser Zielgröße von höchster Relevanz (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die unmittelbare Relevanz auch im Behandlungsalltag ist unmittelbar ersichtlich; eine Übertragbarkeit der dargestellten Resultate auf den (deutschen) Versorgungskontext kann als gegeben angenommen werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.3.8 Mortalität – 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 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit Albutrepenonacog alfa	
CSL654_2004	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Todesfälle während der Studie.
CSL654_3001	Analog zu Studie CSL654_2004
CSL654_3002	Analog zu Studie CSL654_2004
CSL654_3003	Analog zu Studie CSL654_2004
Studien mit anderen FIX-Produkten	
Kavakli et al.	Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der in der Publikation berichteten Todesfälle während der Studie.
Lambert et al.	Analog zu Kavakli et al.
Lissitchkov et al.	Analog zu Kavakli et al.
Monahan et al.	Analog zu Kavakli et al.
Solano Trujillo et al.	Analog zu Kavakli et al.
Urasinski et al.	Analog zu Kavakli et al.
Valentino et al.	Analog zu Kavakli et al.
Windyga et al.	Analog zu Kavakli et al.
NCT00484185	Analog zu Kavakli et al.
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit Albutrepenonacog alfa						
CSL654_2004	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3001	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3002	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
CSL654_3003	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Studien mit anderen FIX-Produkten						
Kavakli et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Lambert et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Lissitchkov et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Monahan et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Solano Trujillo et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Urasinski et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Valentino et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
Windyga et al.	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
NCT00484185	– ^a	nein	ja	ja	ja	– ^a
a: Nicht zutreffend. Entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F wird keine Bewertung vorgenommen, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt (bzw. eine Studie ohne Randomisierung in Bezug auf das tatsächlich zur Behandlung verwendete FIX-Produkt).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für nichtrandomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Anmerkung: Aufgrund der eindeutigen Bestimmbarkeit dieses klinischen Endpunktes ist trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Albutrepenonacog alfa

	n	Anzahl der Todesfälle (%)
Studie CSL654_2004		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	17	0
Studie CSL654_3001		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	63	0
Studie CSL654_3002		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe		
Todesfälle	27	0
Studie CSL654_3003^a		
Alter ≤70 Jahre		
Prophylaxe		
Todesfälle	80	0
a: Extensionsstudie für verschiedene durch CSL Behring gesponserte <i>Lead-In</i> -Studien, einschließlich CSL654_3001 und CSL654_3002. Eine separate Analyse nach Altersgruppen ist bisher nicht verfügbar. Abkürzungen: n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten		

Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa

Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre

Studie CSL654_2004 und CSL654_3001

In den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 verstarben keine Patienten.

Kinder <12 Jahre

Studie CSL654_3002

In der Studie CSL654_3002 verstarben keine Patienten.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder**Studie CSL654_3003**

In der Studie CSL654_3003 verstarben keine Patienten.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit anderen FIX-Produkten

	n	Anzahl der Todesfälle (%)
AlphaNine: Lissitchkov et al.		
Alter ≥12 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	25	0
Immunine: Solano Trujillo et al.		
Alter <65 Jahre		
Prophylaxe		
Todesfälle	49	1 (2,0%)
Nonacog alfa: Kavakli et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	15	0
Nonacog alfa: Lambert et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	34	0
Nonacog alfa: Monahan et al.		
Alter <6 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	25	0
Nonacog alfa: NCT00484185		
keine Altersbeschränkung		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung (nach Ermessen des Prüfarztes)		
Todesfälle	183	2 (1,1%)
Nonacog alfa: Valentino et al.		
Alter <6 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	50	0
Nonacog gamma: Urasinski et al.		
Alter <12 Jahre		
Prophylaxe (Nonacog gamma)		
Todesfälle	23	0
Nonacog gamma: Windyga et al.		
Alter 12 bis 65 Jahre		
Prophylaxe / Bedarfsbehandlung		
Todesfälle	73	0
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; n: Anzahl der Patienten in der Studie		

Historischer Vergleich

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

In den Studien von Lissitchkov et al., Kavakli et al., Lambert et al., Valentino et al., sowie Windyga et al. traten keine Todesfälle auf.

In der von **Solano Trujillo et al.** berichteten Studie zu Immunine, die auch Kinder <12 Jahren enthält, verstarb ein Patient (2%). Es gibt keine Angaben zur Todesursache oder zum Alter des Patienten. In der Studie **NCT00484185** zu Nonacog alfa, an der ebenfalls auch Patienten <12 Jahre teilnehmen konnten, verstarben zwei Patienten (1%). Auch hier gibt es keine Angaben zur Todesursache oder zum Alter des Patienten. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die berichteten Todesfälle hämophilie- oder therapiebedingt waren.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse können keine relevanten Unterschiede zu Albutrepenonacog alfa keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

Kinder <12 Jahre

In den Studie von Monahan et al. und Urasinski et al. traten keine Todesfälle auf. Somit unterscheiden sich die Ergebnisse nicht zu denen für Albutrepenonacog alfa.

Mortalität durch intrakranielle Blutungen (Markov Modell)

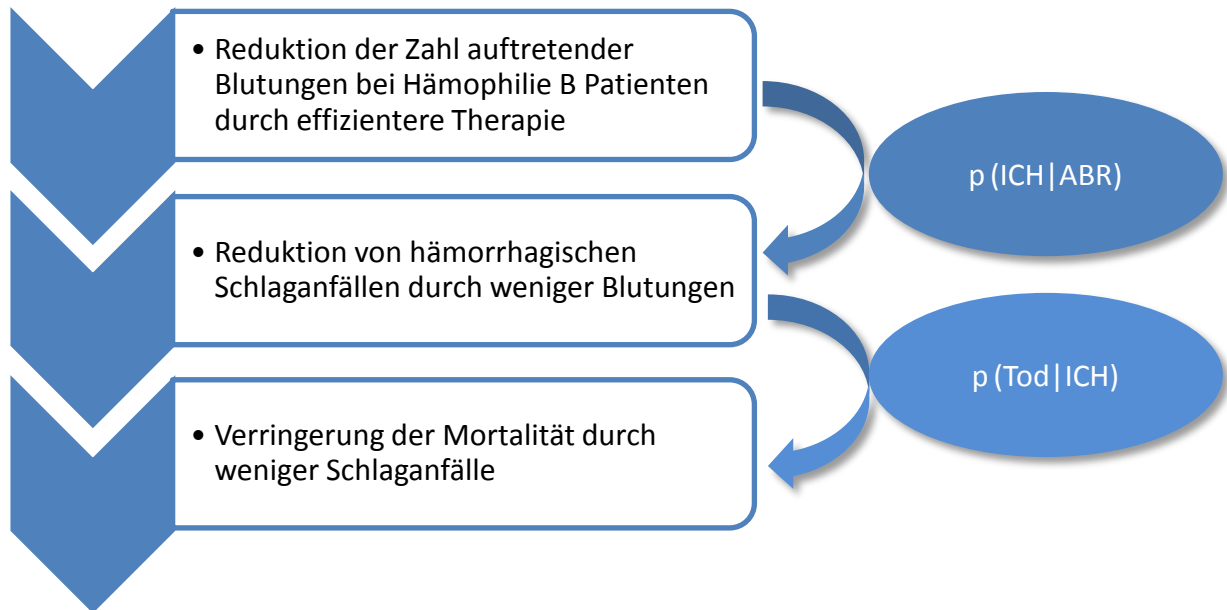
Fragestellung

Ein besonderes Risiko, welchem Hämophilie-Patienten aufgrund ihrer erhöhten Blutungsneigung ausgesetzt sind, ist das Auftreten von Blutungen im Schädel (sogenannte intrakranielle Blutungen, ICH). Es wurde gezeigt, dass Hämophilie B-Patienten auch unter der Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor-Produkten ein erhöhtes ICH-Risiko aufweisen. ICH ist mit dem Auftreten einer Reihe von klinischen Symptomen assoziiert (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2). Neben dem erhöhten Morbiditätsrisiko, sind ICH zudem mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Eine durch die Behandlung erzielte Reduktion von Blutungen kann dadurch unmittelbar mit einer Verlängerung der Lebenszeit bzw. Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Zusammenhang gestellt werden.

Um den positiven Einfluss verringerter Blutungsraten auf die Mortalität zu verdeutlichen, werden im Folgenden die Ergebnisse eines Markov Modells präsentiert, welches es ermöglicht die ICH-bedingte Mortalität in Abhängigkeit von der Blutungsneigung der Patienten zu quantifizieren. In den vorliegenden Studien zu Albutrepenonacog alfa und den andern FIX-Produkten, war es aufgrund der vergleichsweise kurzen Beobachtungsdauer nicht möglich einen entsprechenden Effekt bezüglich der Mortalität der Patienten zu erfassen. Ziel des Modells ist es daher, die Auswirkungen ICH-bedingter Mortalität auf die gesamte Lebensdauer der Hämophilie B-Patienten zu ermitteln.

Das Modell beruht auf der grundlegenden Annahme, dass eine Reduktion der Anzahl der Blutungen bei Hämophilie B-Patienten auch mit einer Reduktion von ICH einhergeht, was

wiederum zur Vermeidung ICH-bedingter Mortalität führt; Abbildung 10 stellt dies schematisch dar.



ABR: Annualisierte Gesamtblutungsrate; ICH: Intrakranielle Blutung; p: Wahrscheinlichkeit

Abbildung 10: Rationale des Markov Modells

Beschreibung der Methodik

Das Markov Modell besteht aus sechs sich gegenseitig ausschließenden Gesundheitszuständen (Markov-Zustände), welche die Patienten durchlaufen können (siehe Abbildung 11). Es wird angenommen, dass die Patienten (alle im Alter von 24 Jahren) im Ausgangszustand „Schwere Hämophilie ohne Schlaganfall“ starten. In jedem Modellzyklus wird die Verteilung der Patienten auf die Gesundheitszustände des Modells anhand festgelegter, konstanter Übergangswahrscheinlichkeiten neu berechnet. Die Übergangswahrscheinlichkeiten im vorliegenden Modell sind auf eine Zyklusdauer von einem Jahr bezogen.

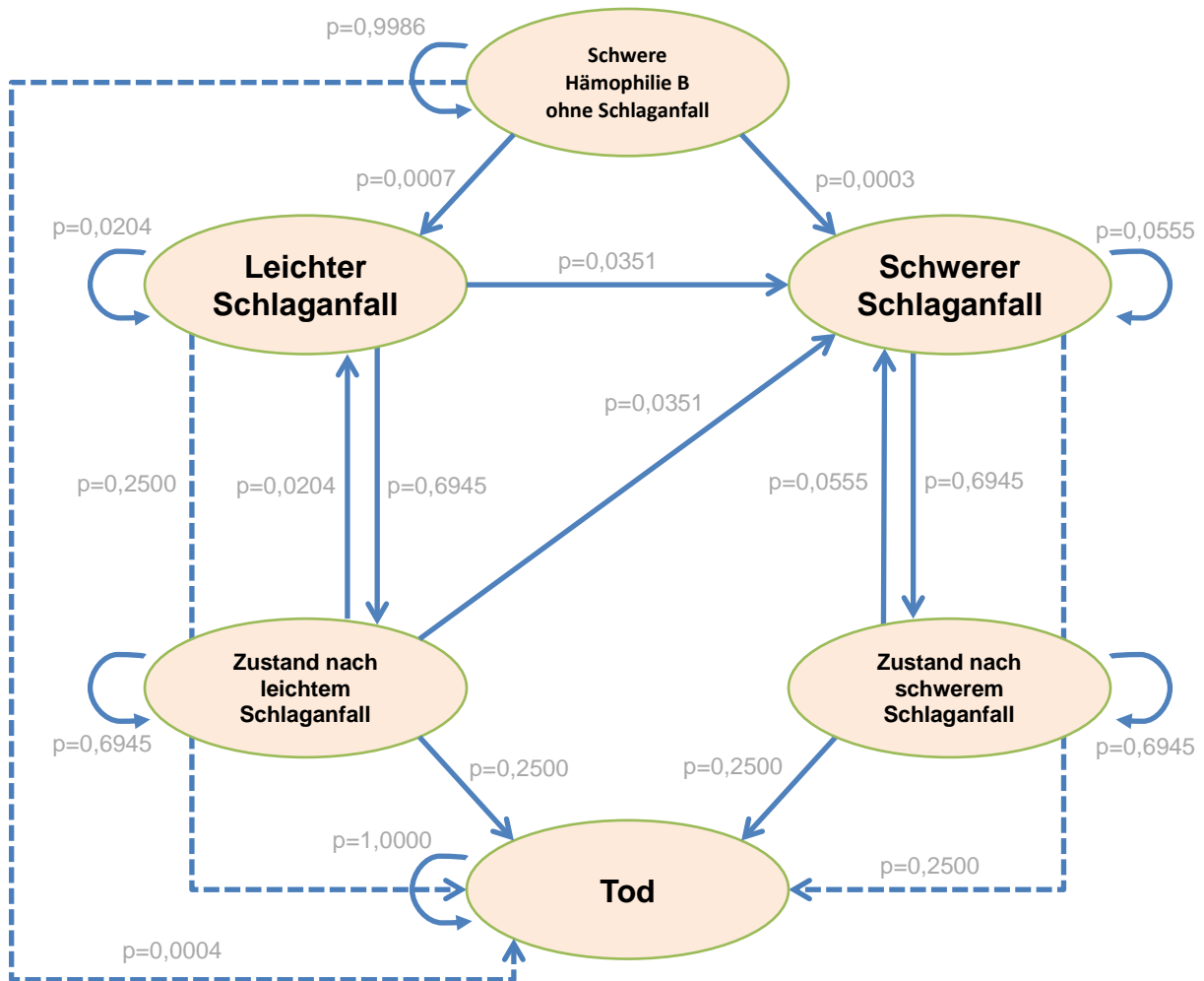
Tabelle 4-86 fasst die verschiedenen Gesundheitszustände zusammen, die durch das Modell differenziert werden. Insbesondere unterscheidet das Modell den Zustand des leichten Schlaganfalls und des schweren Schlaganfalls, sowie die Zustände nach dem leichten und nach dem schweren Schlaganfall. Schwere Schlaganfälle sind definiert als Schlaganfälle mit Folgeschäden (z. B. Behinderungen oder Lähmungen), wohingegen bei leichten Schlaganfällen nicht von Folgeschäden ausgegangen wird. Somit gehen insbesondere der schwere Schlaganfall sowie der Zustand nach einem schweren Schlaganfall mit hohen Kosten sowie mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität des betroffenen Patienten einher (dies spielt jedoch bei der hier präsentierten Berechnung der Überlebensdauer keine Rolle). Abbildung 11 zeigt die möglichen Übergänge zwischen den Zuständen. Ab dem ersten Schlaganfall ist keine Rückkehr mehr in den Ausgangszustand möglich, da ab diesem

Zeitpunkt ein erhöhtes Risiko für weitere Schlaganfälle besteht, sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Auch ist nach einem schweren Schlaganfall bzw. dem Zustand nach einem schweren Schlaganfall keine Rückkehr mehr in den Zustand eines leichten Schlaganfalls mehr vorgesehen, da nach einem schweren Schlaganfall durch weitere leichte Schlaganfälle keine relevante Änderung des Gesundheitszustands mehr angenommen wird. Darüber hinaus ist das Markov Modell „gedächtnislos“, d. h. in einem gegebenen Zyklus ist es nicht mehr relevant, welche Gesundheitszustände der Patient bereits in vorherigen Zyklen durchlaufen hat; es wird angenommen, dass dies keinen Einfluss hat auf die Übergangswahrscheinlichkeiten des Patienten (ebenso wenig wie auf die anzunehmende Lebensqualität oder potenzielle Gesundheitskosten).

Als direkte oder indirekte Folge der ICH ist aus allen Zuständen ein Übergang in den Zustand „Tod“ möglich; diese ICH-assoziierte Mortalität unterscheidet sich zwischen den Patienten ohne vorherigen Schlaganfall und den Patienten mit vorherigem Schlaganfall. Darüber hinaus wird zusätzlich in allen Zuständen auch die nicht ICH-assoziierte, generelle Mortalität berücksichtigt, welche auf den altersspezifischen Mortalitätsraten in der Gesamtbevölkerung beruht. Somit ändern sich die Übergangswahrscheinlichkeiten der Patienten in den Zustand „Tod“ in jedem Zyklus mit dem Alter der Patienten.

Tabelle 4-86: Gesundheitszustände der Patienten im Markov Modell

Zustand	Erklärung
Schwere Hämophilie B ohne ICH	Zustand von Hämophilie B-Patienten mit einer FIX-Aktivität <1% ohne aktuelle oder bisherige ICH
Leichter Schlaganfall	Zustand eines Patienten mit einer aktuellen ICH, die zu einem leichten Schlaganfall ohne Folgeschäden bzw. Beeinträchtigungen (etwa Behinderungen oder Lähmungen) führt
Schwerer Schlaganfall	Zustand eines Patienten mit einer aktuellen ICH, die zu einem schweren Schlaganfall mit Folgeschäden bzw. Beeinträchtigungen (etwa Behinderungen oder Lähmungen) führt
Zustand nach leichtem Schlaganfall	Zustand von Patienten nach einem oder mehreren leichten Schlaganfällen ohne Folgeschäden bzw. Beeinträchtigungen
Zustand nach schwerem Schlaganfall	Zustand von Patienten nach einem oder mehreren schweren Schlaganfällen mit Folgeschäden bzw. Beeinträchtigungen
Tod	Zustand der verstorbenen Patienten (absorbierender Zustand)
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; ICH: Intrakranielle Blutungen	



p: Übergangswahrscheinlichkeit basierend auf einer hypothetischen Blutungsrate von 1 Blutung pro Jahr

Abbildung 11: Graphische Darstellung des Markov Modells

Übergangswahrscheinlichkeiten

Die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen basieren auf in der Literatur verfügbaren Angaben aus verschiedenen Studien.

Für Patienten im Ausgangszustand ohne Schlaganfall sind die Übergangswahrscheinlichkeiten abhängig von ihrer Wahrscheinlichkeit eine ICH zu bekommen und damit von ihrer Blutungsrate. Die Wahrscheinlichkeit einer ICH berechnet sich beruhend auf der annualisierten Blutungsrate (ABR) wie folgt:

$$p(\text{ICH}|\text{ABR}) = [1 - (1 - \text{Anteil ICH an allen Blutungen})^{\text{ABR}}]$$

Der Anteil der ICH an allen Blutungen wurde einer epidemiologischen Studie mit Hämophilie-Patienten entnommen (CSL Behring, 2015c). Abbildung 11 zeigt die Übergangswahrscheinlichkeiten unter der Annahme einer Blutungsrate von einer Blutung pro Jahr.

Für schwere Hämophilie B-Patienten ohne bisherigen Schlaganfall errechnet sich die Wahrscheinlichkeit eines direkten Übergangs in die Zustände „Leichter Schlaganfall“, „Schwerer Schlaganfall“ bzw. „Tod“ aus der Wahrscheinlichkeit einer ICH (s.o.) jeweils multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit infolge einer ICH einen leichten Schlaganfall zu bekommen, infolge einer ICH einen schweren Schlaganfall zu bekommen bzw. infolge einer ICH unmittelbar zu versterben. Letztere Wahrscheinlichkeiten stammen aus einer Studie von (Zanon et al., 2012) zu ICH in Hämophilie-Patienten. Die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den übrigen Zuständen („Leichter Schlaganfall“; „Schwerer Schlaganfall“; „Zustand nach leichtem Schlaganfall“; „Zustand nach schwerem Schlaganfall“) sind nicht Hämophilie-spezifisch, sondern stammen aus Untersuchungen zur Prognose von Schlaganfall-Patienten im Erwachsenenalter mit normaler Gerinnungsaktivität (Cheung et al., 2007; Sia et al., 2007). Das Auftreten von ICH im neonatalen Alter ist bei Jungen mit Hämophilie B 40-80-mal häufiger als bei der gesunden Bevölkerung. Aufgrund der Unterschiede im Versorgungsalltag verschiedener Länder und aus Ermangelung an geeigneten Untersuchungs- und Nachweismethoden besteht allerdings große Unsicherheit bezüglich der Häufigkeit. Nach dem neonatalen Alter sind schätzungsweise 3-10% aller Hämophilie-Patienten von ICH betroffen, die vorwiegend eine Bedarfsbehandlung erhalten. Obwohl jüngere Patienten häufiger von ICH betroffen zu sein scheinen, treten ICH auch bei einem nicht unerheblichen Anteil von Erwachsenen mit zunehmendem Alter auf (Ljung, 2008). Aufgrund mangelnder Evidenz ist eine Übertragung der Wahrscheinlichkeiten erwachsener Patienten auf pädiatrische Patienten, für die keine Untersuchungen zur Prognose nach Schlaganfällen fehlen, nicht gesichert. Das Markov Modell wird daher nur für Patienten ≥ 24 Jahre angewendet.

Eine Übersicht über die Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten des Markov Modells und die zugrunde liegenden Quellen ist in Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-87: Übersicht über die Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten

	Schwere Hämophilie B ohne Schlaganfall	Leichter Schlaganfall	Schwerer Schlaganfall	Phase nach leichtem Schlaganfall	Phase nach schwerem Schlaganfall	Tod
Schwere Hämophilie B ohne Schlaganfall	Komplementärwahrscheinlichkeit	Anteil ICH an allen Blutungen (EpiNine) x Wahrscheinlichkeit eines leichten Schlaganfalls (Zanon et al.)	Anteil ICH an allen Blutungen (EpiNine) x Wahrscheinlichkeit eines schweren Schlaganfalls (Zanon et al.)	0	0	Anteil ICH an allen Blutungen (EpiNine) x Wahrscheinlichkeit zu sterben (Zanon et al.)
Leichter Schlaganfall	0	Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (Cheung et al.) x Wahrscheinlichkeit einer leichten Ausprägung (Sia et al.)	Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (Cheung et al.) x Wahrscheinlichkeit einer schweren Ausprägung (Sia et al.)	Komplementärwahrscheinlichkeit	0	Wahrscheinlichkeit infolge eines Schlaganfalls zu sterben (Zanon et al.)
Schwerer Schlaganfall	0	0	Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (Cheung et al.) x Wahrscheinlichkeit einer schweren Ausprägung (Sia et al.)	0	Komplementärwahrscheinlichkeit	Wahrscheinlichkeit infolge eines Schlaganfalls zu sterben (Zanon et al.)
Phase nach leichtem Schlaganfall	0	Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (Cheung et al.) x Wahrscheinlichkeit einer leichten Ausprägung (Sia et al.)	Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (Cheung et al.) x Wahrscheinlichkeit einer schweren Ausprägung (Sia et al.)	Komplementärwahrscheinlichkeit	0	Wahrscheinlichkeit infolge eines Schlaganfalls zu sterben (Zanon et al.)
Phase nach schwerem Schlaganfall	0	0	Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (Cheung et al.) x Wahrscheinlichkeit einer schweren Ausprägung (Sia et al.)	0	Komplementärwahrscheinlichkeit	Wahrscheinlichkeit infolge eines Schlaganfalls zu sterben (Zanon et al.)
Tod	0	0	0	0	0	1
Anmerkung: Diese Tabelle zeigt die konstanten Übergangswahrscheinlichkeiten; die generelle altersspezifische Mortalität ist in den Angaben noch nicht berücksichtigt.						

Ergebnisse

Um die Mortalität mit jedem der FIX-Produkte zu bestimmen wurde zur Berechnung der auf der Blutungsrate beruhenden Übergangswahrscheinlichkeiten jeweils – separat für Prophylaxe und Bedarfsbehandlung – die gepoolte Blutungsrate des FIX-Produkts (gemäß Abschnitt 4.3.2.3.3.1) herangezogen. Das Markov Modell wurde jeweils auf Basis der so berechneten Übergangswahrscheinlichkeiten mit 500 Patienten gestartet. Die Verteilung der Patienten wurde in jedem Modellzyklus erneut berechnet bis alle Patienten in den Zustand „Tod“ übergegangen waren. Zur Bestimmung der Mortalität wurde in jedem Zyklus die Anzahl der verstorbenen Patienten festgehalten.

Abbildung 12 zeigt die Verlaufskurven der Mortalität separat für die Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa, Nonacog alfa und Nonacog gamma (Immunine ist in der Abbildung nicht gezeigt; der Verlauf für Immunine ist jedoch fast identisch zu Nonacog gamma). Auf Basis der Ergebnisse zeigt sich, dass die Lebenserwartung in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa höher ist als mit den anderen beiden FIX-Produkten. Die durchschnittliche Lebenserwartung 24-jähriger Hämophilie B-Patienten beträgt gemäß den Ergebnissen des Markov Modells in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa 74 Jahre, in der Prophylaxe mit Nonacog alfa 71 Jahre und in der Prophylaxe mit Nonacog gamma und Immunine jeweils 69 Jahre (Tabelle 4-88).

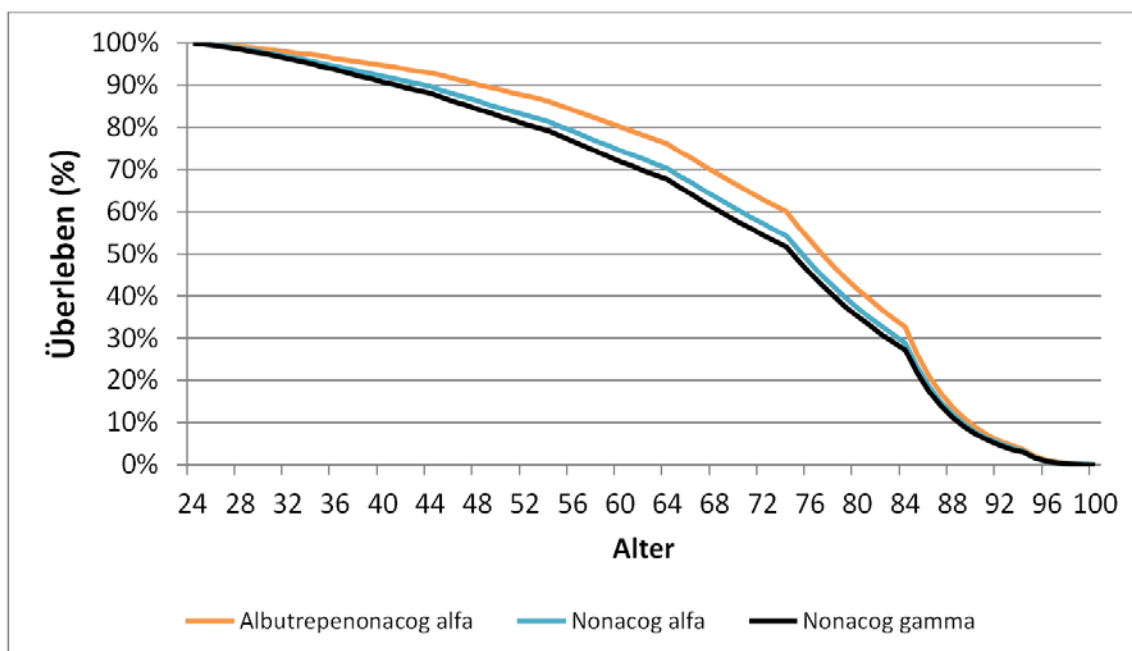


Abbildung 12: Überlebenskurve 24-jähriger Patienten mit schwerer Hämophilie B in Abhängigkeit ihres FIX-Produkts in der Prophylaxe

Tabelle 4-88: Lebenserwartung 24-jähriger Patienten mit schwerer Hämophilie B in Abhängigkeit von ihrer Therapie für die Prophylaxe

FIX-Produkt	Durchschnittliche Lebenserwartung (gemäß Markov Modell ^a)
Albutrepenonacog alfa	73,56 Jahre
Nonacog alfa	71,10 Jahre
Nonacog gamma	69,95 Jahre
Immunine	69,89 Jahre
a: Die Ergebnisse beruhen auf den gepoolten annualisierten Gesamtblutungsraten der FIX-Produkte in der Prophylaxe bei Patienten ≥ 12 Jahre (vgl. Tabelle 4-50)	
c: nicht berechenbar, da für dieses Regime keine annualisierte Gesamtblutungsrate berichtet ist	

Die Ergebnisse zeigen, wie deutlich die niedrigeren Blutungsraten, die mit Albutrepenonacog alfa beobachtet wurden, sich unter den gegebenen Annahmen – sowohl in der Prophylaxe als auch in der Bedarfsbehandlung – auf die Mortalität der Patienten auswirken. Dies unterstreicht die Notwendigkeit Blutungen in der Hämophilie soweit wie möglich vorzubeugen und zeigt klar die Vorteile der länger wirksamen Therapie mit Albutrepenonacog alfa, welche den Patienten einen umfassenden Schutz vor Blutungen bieten kann.

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

4.3.2.3.4 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.

Die in den Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa untersuchten Studienkohorten bilden bereits Subpopulationen gemäß Alter und Schwere der Erkrankung ab, sodass eine weitere Differenzierung nicht notwendig erscheint. Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren wurden im Zulassungsprozess nicht verlangt. Aus methodischer Sicht sind die Seltenheit der Erkrankung und die daraus resultierende geringe Patientenzahl ausschlaggebend dafür, dass auf weitere Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen

in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In Übereinstimmung mit den Richtlinien der EMA wurden im Rahmen des klinischen Studienprogramms von Albutrepenonacog alfa separate Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit Kindern < 12 Jahre durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse in diesen beiden Altersgruppen separat zusammengefasst.

Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahre

Für Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren liegen Ergebnisse aus zwei Studien mit Albutrepenonacog alfa vor, Studie CSL654_2004 und Studie CSL654_3001. In beiden Studien erhielt jeweils ein Teil der Patienten eine reine Bedarfsbehandlung und ein Teil der Patienten eine Prophylaxe mit einer wöchentlichen Behandlungsfrequenz; allerdings konnte im Laufe der Studie CSL654_3001 ein Teil der Patienten die Behandlungsfrequenz auf ein 10- oder 14-tägiges Intervall reduzieren. Patienten in Studie CSL654_3001, die eine Bedarfsbehandlung erhielten, konnten zudem nach der Hälfte der Studie zu einer Prophylaxe wechseln.

Zusätzlich zu den obigen Studien liegen Interimerggebnisse aus der laufenden Studie CSL654_3003 (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) mit Albutrepenonacog alfa vor, die jedoch nur die Sicherheitsendpunkte betreffen. Diese Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber ergänzend berichtet.

Da für Albutrepenonacog alfa keine direkt vergleichenden Studien zur Verfügung stehen, wird darüber hinaus die Evidenz aus geeigneten Studien mit anderen FIX-Produkten beschrieben, wodurch die Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu möglichen Therapiealternativen bewertet werden können.

Annualisierte Blutungsrate

Prophylaxe

In der Prophylaxe in Studie CSL654_2004 (Behandlung alle sieben Tage) wurde im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 1,1 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 2,3 verzeichnet.

In der Studie CSL654_3001 ergab sich während der Prophylaxe in Arm 1 mit allen drei untersuchten Regimen – Behandlung alle sieben Tage, alle zehn Tage und alle vierzehn Tage – jeweils eine mediane Spontanblutungsrate von 0,0 Blutungen pro Jahr. Die Gesamtblutungsrate belief sich während der Prophylaxe in Arm 1 unter Berücksichtigung aller Behandlungsfrequenzen auf 1,1 Blutungen pro Jahr. In Arm 2 der Studie CSL654_3001 wurde während der Prophylaxe (in der zweiten Hälfte der Studie) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 1,2) verzeichnet.

Historischer Vergleich

In einer Publikation von Solano Trujillo et al. zu einer Studie mit Immunine wird eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 4,5) für die zweimal wöchentliche Prophylaxe berichtet. Für die einmal wöchentliche Prophylaxe in einer Studie mit Nonacog alfa geben Kavakli et al. eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 1,0 (Gesamtblutungsrate 2,0) an. Lambert et al. beschreiben eine krude annualisierte Spontanblutungsrate von 0,7 (Gesamtblutungsrate 3,1) während der ein- bis zweimal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa. In einer Publikation von Valentino et al., die eine Studie zu Nonacog alfa, an der auch Kinder ≥ 6 Jahre teilnehmen durften, beschreiben, wird eine mittlere annualisierte Spontanblutungsrate von 1,7 (Gesamtblutungsrate 2,6) für die zweimal wöchentliche Prophylaxe und von 3,5 (Gesamtblutungsrate 4,6) für die einmal wöchentliche Prophylaxe berichtet. Gemäß Windyga et al. betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate in einer Studie zu Nonacog gamma in der zweimal wöchentlichen Prophylaxe 0,0 (Gesamtblutungsrate 1,99).

Die Tabelle 4-89 bietet eine Übersicht über die Spontanblutungsraten in den Einzelstudien sowie gepoolte Blutungsraten für die verschiedenen FIX-Produkte.

Tabelle 4-89: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Behandlungsfrequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	alle 7 Tage	≥ 12 Jahre	1,13	1,26
	CSL654_3001	38	gesamt (alle 7, 10 oder 14 Tage)	≥ 12 Jahre	0	0,70
	s.o.	38	alle 7 Tage	s.o.	0	0,52
	s.o.	7	alle 10 Tage	s.o.	0	0,13
	s.o.	21	alle 14 Tage	s.o.	0	1,07
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)		40				0,78
Immunine	Solano T. et al.	26	2 x pro Woche	≥ 12 Jahre	0	2,0
Immunine (gepoolt)		26				2,0
Nonacog alfa	Lambert et al.	17	1-3 x pro Woche	≥ 12 Jahre	k. A.	0,72 ^a
	Valentino et al.	44	1 x pro Woche	≥ 6 Jahre ^b	k. A.	3,5
	s.o.	44	2 x pro Woche	s.o.	k. A.	1,7
	Kavakli et al.	25	1 x pro Woche	≥ 12 Jahre	1,0	2,6
Nonacog alfa (gepoolt)		86				2,2
Nonacog gamma	Windyga et al.	56	2 x pro Woche	≥ 12 Jahre	0	1,72
Nonacog gamma (gepoolt)		56				1,72
a: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).						
b: Die Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.						
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; s.o.: siehe oben						

Im Vergleich der FIX-Produkte wurde demnach mit Albutrepenonacog alfa die niedrigste annualisierte Spontanblutungsrate erreicht. Für die Gesamtblutungsrate zeigte sich im Vergleich zu den anderen FIX-Produkten ein ähnliches Bild (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten seltener Blutungen auftreten. Somit spiegelt sich

die längere Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa wie erwartet in einer geringeren Blutungsneigung der Patienten wider.

Beachtenswert ist zudem, dass sich in der zentralen pivotalen Phase-II/III-Studie zu Albutrepenonacog alfa (CSL654_3001), in der eine Applikationsfrequenz von bis zu 14 Tagen möglich war, besonders niedrige Blutungsraten ergaben (sowohl in Bezug auf spontane Blutungen als auch insgesamt). In dieser Studie zeigte sich eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,00 (Gesamtblutungsrate 1,06) im Median und von 0,70 (Gesamtblutungsrate 1,57) im Mittel.

Bedarfsbehandlung

In der Studie CSL654_2004 betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate in der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung insgesamt 22,2 (Gesamtblutungsrate 26,9).

In der Studie CSL654_3001 lagen die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate der Patienten in Arm 2 während der Bedarfsbehandlung bei 11,6 bzw. 18,7 im Median (13,3 bzw. 20,3 im Mittel). Somit zeigten diese Patienten eine deutliche Reduktion ihrer Blutungsrate im Vergleich zum Zwölfmonatszeitraum vor der Studie (mittlere Spontanblutungsrate 16,6; mittlere Gesamtblutungsrate 24,3). Dies deutet daraufhin, dass auch Patienten in der Bedarfsbehandlung von der verlängerten Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa profitieren können; welche nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet (CSL Behring, 2014).

Historischer Vergleich

In der Studie von Kavakli et al. betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate der Patienten während der Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa 22,4 (Gesamtblutungsrate 33,6). Lambert et al. berichten für die Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa in ihrer Studie eine krude annualisierte Spontanblutungsrate von 10,8 (Gesamtblutungsrate 21,8). Von Valentino et al. wird für zwei verschiedene Bedarfsbehandlungsphasen während ihrer Studie eine Spontanblutungsrate 21,8 bzw. 19,9 angegeben. Windyga et al. beschreiben für die Bedarfsbehandlung mit Nonacog gamma eine mittlere Gesamtblutungsrate von 33,87 Blutungen pro Jahr; die Spontanblutungsrate wird nicht genannt.

Eine Übersicht über die Spontanblutungsraten in den Einzelstudien zuzüglich gepoolter Blutungsraten der FIX-Produkte findet sich in Tabelle 4-90.

Tabelle 4-90: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Bedarfsbehandlung (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4	≥ 12 Jahre	22,22	21,74
	CSL654_3001	22	≥ 12 Jahre	11,57	13,26
Albutrepenonacog alfa (gepoolt)		22			13,92
Nonacog alfa	Kavakli et al.	25	≥ 12 Jahre	22,4	23,1
	Lambert et al.	7	≥ 12 Jahre	k. A.	10,84 ^a
	Valentino et al.	50	≥ 6 Jahre ^b	k. A.	21,8
	s.o.	43	s.o.	k. A.	19,9
Nonacog alfa (gepoolt)		82			20,9
a: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert).					
b: Bedarfsbehandlungsphase zu Beginn der Studie					
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; s.o.: siehe oben					

Im Vergleich zu Nonacog alfa war die Spontanblutungsrate mit Albutrepenonacog alfa insgesamt deutlich niedriger. Auch in Bezug auf die Gesamtblutungsrate zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa insgesamt eine deutlich niedrigere Rate als mit Nonacog alfa und als mit Nonacog gamma (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten seltener Blutungen auftreten. Dies verdeutlicht die langanhaltende Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa, die den Patienten in der Bedarfsbehandlung nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

In der Studie CSL654_2004 ergab sich für die Prophylaxe ein medianer monatlicher Verbrauch von 238 I.E./kg Körpergewicht pro Patient.

In der Studie CSL654_3001 lag der mediane monatliche Verbrauch pro Patient mit der 7-tägigen Behandlungsfrequenz bei 195 I.E./kg Körpergewicht (Arm 1) bzw. 173 I.E./kg Körpergewicht (Arm 2), mit der 10-tägigen Behandlungsfrequenz (Arm 1) bei 222 I.E./kg Körpergewicht und mit der 14-tägigen Behandlungsfrequenz (Arm 1) bei 162 I.E./kg Körpergewicht. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Produkt der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit 257 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als die medianen Faktorverbräuche mit Albutrepenonacog alfa während der Studie.

Historischer Vergleich

Der monatliche Faktorverbrauch in einer von Lissitchkov et al. beschriebenen Studie zu AlphaNine (zweimal wöchentlich) wird auf Basis der berichteten Informationen auf 174-348 I.E./kg Körpergewicht pro Patient geschätzt. Auf Basis der Publikation von Solano Trujillo et al. lässt sich für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Immunine auf einen monatlichen Faktorverbrauch von 174-374 I.E./kg Körpergewicht pro Patient schließen. In der Studie von Kavakli et al. belief sich der mediane Faktorverbrauch pro Monat während der zweimal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa auf 421 I.E./kg Körpergewicht pro

Patient. Für den monatlichen Faktorverbrauch bei der ein bzw. zweimal wöchentlichen Prophylaxe mit Nonacog alfa in der Studie von Valentino et al. ist eine mittlere Spanne von 374-461 I.E./kg Körpergewicht pro Patient annehmbar. Windyga et al. berichten einen medianen monatlichen Faktorverbrauch von 348 I.E./kg Körpergewicht pro Patient für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Nonacog gamma in ihrer Studie.

Der mediane monatliche Faktorverbrauch der Prophylaxe in den Studien mit Albutrepenonacog alfa (zwischen 162 und 238 I.E./kg Körpergewicht, je nach Studie und Behandlungsfrequenz) lag somit erheblich unterhalb der für Nonacog alfa und für Nonacog gamma berichteten medianen Verbrauchsangaben. Auch gegenüber den plasmatischen FIX-Produkten zeigten sich für Albutrepenonacog alfa hinsichtlich des monatlichen Faktorverbrauchs sichtliche Vorteile.

Pharmakokinetik

In der Studie CSL654_2004 wurde den Patienten für die PK-Bewertung jeweils eine Dosis von 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa infundiert. In Studie CSL654_3001 wurden die PK-Bewertungen jeweils mit einer Dosis von 25 oder 50 I.E./kg Körpergewicht durchgeführt.

Die mittlere Wiederfindungsrate in der Studie CSL654_2004 betrug 1,45 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. In der Studie CSL654_3001 wurden im Mittel Wiederfindungsraten von 1,29 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 1,27 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht) erzielt. Die Halbwertszeit und die AUC_{0-t} lagen in der Studie CSL654_2004 bei 69,1 Stunden bzw. 2.483 Stunden*I.E./dl. In der Studie CSL654_3001 ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 60,2 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht erhielten, und von 85,9 Stunden in der Gruppe, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten. Die mittlere AUC_{0-t} in den beiden Gruppen wurde auf 2.564 Stunden*I.E./dl (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 5.535 Stunden*I.E./dl (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht) geschätzt.

Historischer Vergleich

Bei der PK-Untersuchung mit AlphaNine mit einer Dosis von 61,5-74,6 I.E./kg Körpergewicht ergab sich in der Studie von Lissitchkov et al. im Mittel eine Halbwertszeit von 34,5 Stunden und eine AUC_{0-t} von 1.352 Stunden*I.E./dl. Für Immuline berichteten Solano Trujillo et al. eine mittlere Wiederfindungsrate von 1,10 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. In der Publikation von Kavakli et al. wird die mittlere Wiederfindungsrate der Patienten nach einer Infusion mit Nonacog alfa (ca. 50 I.E./kg Körpergewicht) mit 0,8 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht beziffert. Lambert et al. berichten PK-Ergebnisse für eine Untersuchung von Nonacog alfa in Wassergelöst bzw. Nonacog alfa in Kochsalzlösung jeweils in einer Dosis von 75 I.E./kg Körpergewicht: die mittlere Wiederfindungsrate lag bei 0,68 bzw. 0,73 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht; die Halbwertszeit ist mit 23,4 bzw. 22,4 Stunden angegeben; die AUC_{0-t} betrug 792 bzw. 851 Stunden*I.E./dl. In der Studie von Valentino et al. zeigte sich eine mittlere Wiederfindungsrate von 0,93 I.E./ml pro I.E./kg

Körpergewicht nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa und von 0,91 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht nach einer Infusion von 100 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa. Windyga et al. berichten eine mittlere Halbwertszeit von 26,7 Stunden und eine mittlere AUC_{0-t} von 1.068 Stunden*I.E./dl basierend auf einer PK-Untersuchung mit einer Dosis von 75 ± 5 I.E./kg Körpergewicht.

Die Tabelle 4-91 bietet eine Übersicht über die beschriebenen PK-Parameter.

Tabelle 4-91: Zusammenfassung – Zentrale PK-Parameter (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Dosis / Körpergewicht	IR	$t_{1/2}$	AUC_{0-t}
				[(I.E./ml)/(I.E./kg)] Mittel	[h] Mittel	[h*I.E./dl] Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	25 I.E./kg	1,45	69,1	2.483
	CSL654_3001	6	25 I.E./kg	1,29	60,2	2.564
	s.o.	45	50 I.E./kg	1,27	85,9 ^a	5.535 ^a
AlphaNine	Lissitchkov et al.	25	61,5-74,6 I.E./kg	k. A.	34,5	1.352
Immunine	Solano Trujillo et al.	28	k. A.	1,10	k. A.	k. A.
Nonacog alfa	Kavakli et al.	24	ca. 50 I.E./kg	0,8	k. A.	k. A.
	Lambert et al.	24	75 I.E./kg	0,68	23,4	792
	s.o.	24	75 I.E./kg	0,73	22,4	851
	Valentino et al. ^b	41	50 I.E./kg	0,93	k. A.	k. A.
	s.o.	43	100 I.E./kg	0,91	k. A.	k. A.
Nonacog gamma	Windyga et al.	25	75 ± 5 I.E./kg	k. A.	26,7	1.068

a: N=43
b: Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre
Abkürzungen: AUC_{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; I.E.: Internationale Einheit;
IR: Wiederfindungsrate; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; PK: Pharmakokinetik; $t_{1/2}$: Halbwertszeit

Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten (IR) sind höher als die der anderen FIX-Produkte. Trotz niedrigerer Dosen wurden zudem in den Studien mit Albutrepenonacog alfa deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs erzielt als in den Studien zu den anderen FIX-Produkten. Insbesondere ergab sich in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa eine bis zu 3,7-mal längere Halbwertszeit und im Vergleich zu Nonacog gamma eine bis zu 3,2-mal längere Halbwertszeit.

Behandlung von Blutungen

In der Studie CSL654_2004 wurden 100% der behandlungsbedürftige Blutungen erfolgreich mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt. Für 89% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt.

In der Studie CSL654_3001 konnten in Arm 1 100% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Für 92% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. In Arm 2 waren während der Phase mit reiner Bedarfsbehandlung für 99% der Blutungen nur eine oder zwei Infusionen

erforderlich; 95% der Blutungen konnten mit nur einer einzigen Infusion erfolgreich behandelt werden. Nach dem Wechsel in die Prophylaxe konnten 95% ihrer behandlungsbedürftigen Blutungen der Patienten in Arm 2 mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden; 92% der Blutungen erforderten nur eine einzige Infusion.

Historischer Vergleich

Lissitchkov et al. berichten, dass in ihrer Studie 98% der Blutungen mit ein oder zwei Infusionen AlphaNine und 89% mit nur einer Infusion behandelt wurden. In der Studie von Kavakli et al. konnten insgesamt 96% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa und 82% mit einer einzigen Infusion behandelt werden. Von den Blutungen in der Studie von Lambert et al. konnten 93% mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa behandelt werden; für 81% der Blutungen genügte eine einzige Infusion. Valentino et al. berichten, dass in ihrer Studie 78% der Blutungen mit einer Infusion Nonacog alfa behandelt wurden. In der Studie von Windyga et al. konnten 85% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Nonacog gamma behandelt werden; mit nur einer Infusion konnten 61% der Blutungen behandelt werden. In Bezug auf die Studie mit der Registernummer NCT00484185 wird angegeben, dass die Patienten im Mittel durchschnittlich 2,3 Infusionen benötigten, um auftretende Blutungen zu behandeln.

Im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma konnte in den Studien zu Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil (zwischen 95% und 100%, je nach Studie bzw. Studienarm) der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Die Ergebnisse zu AlphaNine scheinen hingegen vergleichbar mit denen zu Albutrepenonacog alfa zu sein.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Sicherheitsendpunkte liegen neben den Ergebnissen für Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre aus den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001 auch gemeinsame Ergebnisse für Erwachsene, Jugendliche und Kinder aus der Interimanalyse der Extensionsstudie CSL654_3003 vor, die im Folgenden zusätzlich berücksichtigt werden.

Albutrepenonacog alfa erwies sich in allen Studien als sicher und gut verträglich. Während der Teilnahme an Studie CSL654_2004 traten insgesamt bei 82% der Patienten UE auf, die durchweg nicht therapieassoziiert und nicht schwerwiegend waren. Es gab keine sicherheitsbedingten Abbrüche der Behandlung. Während der Studie CSL654_3001 berichteten insgesamt 86% der Patienten mindestens ein UE. Bei zwei Patienten (3%) trat ein SUE auf, jedoch ohne Zusammenhang mit der Behandlung. Fünf Patienten (8%) zeigten therapieassoziierte UE (Kopfschmerzen, Schwindel, Ausschlag, Ekzeme, Blutergüsse an der Injektionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen). Zwei der Patienten (3%) brachen die Behandlung infolge eines UE ab. In der Extensionsstudie CSL654_3003 berichteten bis zur vorliegenden Interimanalyse insgesamt 36% der Patienten mindestens ein UE. Zwei Patienten (3%) zeigten ein SUE. Es gab keine therapieassoziierten UE oder Behandlungsabbrüche aufgrund von UE. In den Studien zu Albutrepenonacog alfa traten weder Infektionen an der Einstichstelle noch Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen auf.

Historischer Vergleich

Die Ergebnisse zu UE sind relativ heterogen. Der Gesamtanteil der Patienten mit UE ist nicht in allen Studien berichtet und variiert zwischen 18% in der Studie von Lambert et al. (Nonacog alfa) und 96% in der Studie von Kavakli et al. (Nonacog alfa). Für therapieassoziierte UE ergibt sich eine Spanne von 0% in der Studie von Lissitchkov et al. (AlphaNine) bis 12% in der Studie von Kavakli et al. (Nonacog alfa), wobei Solano Trujillo et al. und Valentino et al. keine Angaben zu entsprechenden UE machen. Die berichtete Anzahl der Therapieabbrecher aufgrund von UE übersteigt in keiner der Studien einen Patienten; allerdings finden sich in den Publikationen von Lissitchkov et al., Solano Trujillo et al. und der Studie NCT00484185 keine Angaben zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Der Anteil SUE variierte zwischen 2% in der Studie mit der Registernummer NCT00484185 (Nonacog alfa) und 13% in der Studie von Kavakli et al. (Nonacog alfa); in der Studie von Solano Trujillo et al. gibt es keine Angaben zu SUE. Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen sowie Infektionen an der Kathetereinstichstelle traten in den Studien zu den anderen FIX-Produkten entweder nicht auf oder sie werden nicht berichtet.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar.

Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Bei den Patienten in den Studien CSL654_2004 und CSL654_3001, die alle bereits vorbehandelt waren, wurden weder Hemmkörper gegen FIX noch Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa nachgewiesen und auch innerhalb des vorbehandelten Patientenkollektivs der Extensionsstudie CSL654_3003 traten bis zur vorliegenden Interimanalyse keine entsprechenden Ereignisse auf. Alle Untersuchungen auf Antikörper gegen CHO (*Chinese hamster ovary*, Ovar des Chinesischen Hamsters)-Wirtszellprotein waren negativ.

Historischer Vergleich

Es wurden in keiner der vorliegenden Studien zu den anderen FIX-Produkten Hemmkörper gegen FIX nachgewiesen.

Die Informationen zu Antikörpern gegen den Wirkstoff sind zum Teil lückenhaft. Lissitchkov et al., Solano Trujillo et al., Kavakli et al. und Valentino et al. machen diesbezüglich keine Angaben. Lambert et al. berichten, dass in ihrer Studie zu Nonacog alfa keine Antikörper gegen FIX auftraten. In der Studie von Windyga et al. zu Nonacog gamma bildeten 8,2% der Patienten Antikörper gegen FIX aus; Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein wurden dagegen nicht nachgewiesen. In den Publikationen zu Nonacog alfa finden sich keine Angaben zur Ausbildung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszelleprotein.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse können keine relevanten Unterschiede zu Albutrepenonacog alfa keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

Mortalität

In der Studie CSL654_2004 und der Studie CSL654_3001, ebenso wie in der Extensionsstudie CSL654_3003, verstarben keine Patienten.

Historischer Vergleich

Gemäß der Publikation von Solano Trujillo et al. verstarb ein Patient (2%) in der von ihnen berichteten Studie zu Immunine, an der auch Kinder teilnehmen konnten. In der Studie mit der Registernummer NCT00484185 zu Nonacog alfa, für die ebenfalls nur gemeinsame Ergebnisse für Erwachsene, Jugendliche und Kinder vorliegen, verstarben zwei Patienten (1%). Angaben zum Alter der Patienten und zur Todesursache gibt es jeweils nicht. In den weiteren Studien traten, sofern der Endpunkt berichtet wird, keine Todesfälle auf.

Relevante Unterschiede in der Mortalität zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutreponacog alfa sind auf Basis der in den Studien beobachteten Todesfälle nicht erkennbar.

Mortalität durch intrakranielle Blutungen (Markov Modell)

Ein besonderes Risiko, welchem Hämophilie-Patienten aufgrund ihrer erhöhten Blutungsneigung ausgesetzt sind, ist das Auftreten von Blutungen im Schädel (sogenannte intrakranielle Blutungen, ICH). Es wurde gezeigt, dass Hämophilie B-Patienten auch unter der Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor-Produkten ein erhöhtes ICH-Risiko aufweisen. Neben dem erhöhten Morbiditätsrisiko, sind ICH zudem mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Eine durch die Behandlung erzielte Reduktion von Blutungen kann dadurch unmittelbar mit einer Verlängerung der Lebenszeit bzw. Verbesserung der Überlebenschancen in Zusammenhang gestellt werden. In den vorliegenden Studien zu Albutreponacog alfa und den anderen FIX-Produkten, war es aufgrund der vergleichsweise kurzen Beobachtungsdauer nicht möglich einen entsprechenden Effekt bzgl. der Mortalität der Patienten zu erfassen. Die Auswirkungen der unterschiedlichen Blutungsraten auf die Mortalität der Patienten wurde daher anhand eines Markov Modells quantifiziert, welches auf den gepoolten Blutungsraten der verschiedenen FIX-Produkte sowie in der Literatur verfügbaren Studienergebnissen zur Häufigkeit von ICH und zu entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätswahrscheinlichkeiten beruht.

Die Ergebnisse des Markov Modells deuten darauf hin, dass Patienten durch die Therapie mit Albutreponacog alfa – als Konsequenz der reduzierten Blutungsneigung und dem damit einhergehenden reduzierten Risiko für ICH – eine längere Lebenserwartung erreichen als mit den anderen FIX-Produkten. Abbildung 13 zeigt die Verlaufskurven der Mortalität in einer Population 24-jähriger Hämophilie B-Patienten für die Prophylaxe bzw. für die Bedarfsbehandlung jeweils mit Albutreponacog alfa, Nonacog alfa und Nonacog gamma.

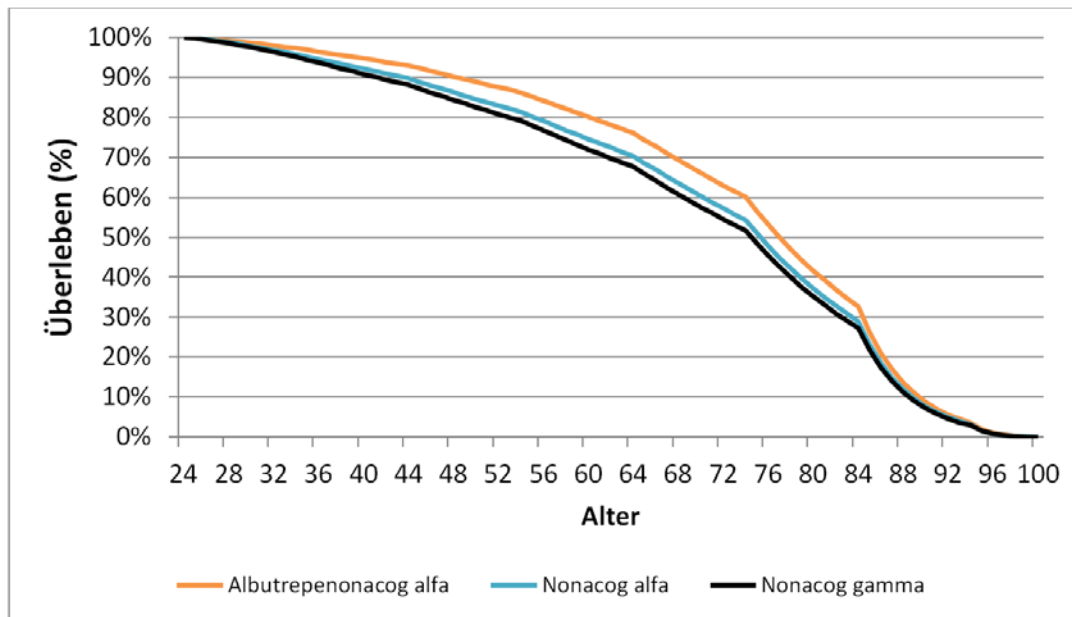


Abbildung 13: Zusammenfassung – Überlebenskurve 24-jähriger Patienten mit schwerer Hämophilie B in Abhängigkeit in der Prophylaxe

In der Prophylaxe ergab sich gemäß dem Markov Modell für 24-jährige Hämophilie B-Patienten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 74 Jahren mit Albutrepenonacog alfa, von 71 Jahren mit Nonacog alfa und von 69 Jahren mit Nonacog gamma.

Die Ergebnisse zeigen, wie deutlich die niedrigeren Blutungsraten, die mit Albutrepenonacog alfa beobachtet wurden, sich unter den gegebenen Annahmen auf die Mortalität der Patienten auswirken. Dies unterstreicht die Notwendigkeit Blutungen in der Hämophilie soweit wie möglich vorzubeugen und zeigt klar die Vorteile der länger wirksamen Therapie mit Albutrepenonacog alfa, welche den Patienten einen umfassenden Schutz vor Blutungen bieten kann.

Kinder im Alter <12 Jahre

Für Kinder im Alter von <12 Jahren liegen Ergebnisse aus einer Studie mit Albutrepenonacog alfa vor, Studie CSL654_3002. Alle Teilnehmer der Studie erhielten durchgängig eine prophylaktische Behandlung mit Albutrepenonacog alfa alle sieben Tage. Zudem liegen Ergebnisse von sechs Kindern aus der Extensionsstudie CSL654_3003 vor, die im Rahmen einer Prophylaxe nur alle 14 Tage mit Albutrepenonacog alfa behandelt wurden.

Da für Albutrepenonacog alfa keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung steht, wird darüber hinaus Evidenz aus geeigneten Studien mit anderen FIX-Produkten beschrieben. Somit können die Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu möglichen Therapiealternativen bewertet werden.

Annualisierte Blutungsraten

In der Studie CSL654_3002 ergab sich insgesamt eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0. Die annualisierte Gesamtblutungsrate betrug 3,1 im Median. Bei den Kindern im Alter <6 Jahren lag die annualisierte Spontanblutungsrate im Median bei 0,0 (Gesamtblutungsrate 2,6) und bei den Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren bei 0,78 (Gesamtblutungsrate 3,4). Vor Beginn der Studie wiesen drei Patienten Zielgelenke auf (d. h. Gelenke mit mehr als drei spontanen Einblutungen innerhalb eines zusammenhängenden Sechsmonatszeitraums). Während der Studie verschwanden alle Zielgelenke (CSL Behring, 2015b).

In der Extensionsstudie CSL654_3003, ergab sich bei den Kindern die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 14 Tage erhielten, bei der zur Verfügung stehenden Interimanalyse eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 im Median (Gesamtblutungsrate 3,46).

Historischer Vergleich

Solano Trujillo et al. berichten für die ein- oder mehrmals wöchentliche Prophylaxe mit Immunine eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 4,5). Für die ein- bis zweimal wöchentlich Prophylaxe mit Nonacog alfa ergab sich in einer von Monahan et al. berichteten Studie, die ausschließlich Kinder <6 Jahre umfasste, eine krude annualisierte Spontanblutungsrate von 0,58 (Gesamtblutungsrate 3,7). Urasinski et al. berichten eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 2,0) für die zweimal wöchentliche Prophylaxe in einer Studie mit Nonacog gamma.

Tabelle 4-92 zeigt die berichteten Spontanblutungsraten.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung – Übersicht über die annualisierte Spontanblutungsrate in der Prophylaxe (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Behandlungsfrequenz	Alter	Median	Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12 Jahre	0,0	0,57
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12 Jahre	0,0	0,65
Immunine	Solano T. et al.	6	1 oder ≥ 2 x pro Woche	<12 Jahre	0,0	2,0
Nonacog alfa	Monahan et al.	22	1-2 x pro Woche	<6 Jahre	k. A.	0,58^a
Nonacog gamma	Urasinski et al.	12	2 x pro Woche	<12 Jahre	0,0	k. A.

a: Es handelt sich mutmaßlich um eine krude Rate (kein Mittelwert)
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten

Mit allen FIX-Produkten wurden niedrige Spontanblutungsraten erreicht; insgesamt sind die Blutungsraten zwischen den Produkten vergleichbar. Auch in Bezug auf die Gesamtblutungsrate ergab sich im Vergleich der FIX-Produkte ein ähnliches Bild (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass Albutrepenonacog alfa durch seine

lang andauernde Wirksamkeit bei reduzierter Behandlungsfrequenz einen mindestens gleichwertigen Schutz vor Blutungen bietet.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

In der Studie CSL654_3002 betrug der monatliche Faktorverbrauch für die Prophylaxe im Median 199 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 126-301 I.E./kg Körpergewicht) pro Kind. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Produkt der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit ca. 373 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als während der Studie.

Historischer Vergleich

Der monatliche Faktorverbrauch in der Studie von Solano Trujillo et al. wird für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Immunine auf 244-391 I.E./kg Körpergewicht pro Patient geschätzt. In der Studie von Monahan et al. lag der Faktorverbrauch bei ein- bis zweimal wöchentlicher Gabe von Nonacog alfa schätzungsweise bei 183-757 I.E./kg Körpergewicht. Auf Basis der Publikation von Urasinski et al. ist für die zweimal wöchentliche Prophylaxe mit Nonacog gamma in ihrer Studie ein medianer monatlicher Faktorverbrauch von 348-696 I.E./kg Körpergewicht pro Patient anzunehmen.

Der mediane Verbrauch pro Patient in der Studie CSL654_3002 (199 I.E./kg Körpergewicht) liegt erheblich unterhalb der für Nonacog gamma geschätzten Verbrauchsspannen. Auch gegenüber Nonacog alfa und Immunine zeigten sich für Albutrepenonacog alfa hinsichtlich des monatlichen Faktorverbrauchs sichtliche Vorteile.

Pharmakokinetik

Die Kinder in der Studie CSL654_3002 erhielten zur PK-Untersuchung eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa. Die mittlere Wiederfindungsrate lag bei 1,01 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Es ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 64,9 Stunden und eine mittlere AUC_{0-t} von 3.483 Stunden*I.E./dl.

Historischer Vergleich

Solano Trujillo et al. geben für Kinder, die eine Infusion mit Immunine erhielten, eine mittlere Wiederfindungsrate von 0,91 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht an. Monahan et al. beschreiben in ihrer Studie die Ergebnisse einer PK-Untersuchung mit Kindern <6 Jahren, jeweils nach einer Dosis von 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa. Im Mittel ergab sich für diese Kinder eine Wiederfindungsrate von 0,58 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht, eine Halbwertszeit von 10,9 Stunden und eine AUC_{0-t} von 435 Stunden*I.E./dl. Für die Studie von Urasinski et al., in der die Patienten eine PK-Untersuchung nach einer Infusion 75 ± 5 I.E./kg Körpergewicht Nonacog gamma erhielten, wird eine mittlere Wiederfindungsrate von 0,67 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht und eine mittlere Halbwertszeit von 25,3 Stunden berichtet.

Tabelle 4-93 zeigt die beschriebenen PK-Parameter.

Tabelle 4-93: Zusammenfassung – Zentrale PK-Parameter (Kinder <12 Jahre)

Produkt	Studie	N	Dosis / Körpergewicht	IR [(I.E./ml)/(I.E./kg)] Mittel	t _{1/2} [h] Mittel	AUC _{0-t} [h*I.E./dl] Mittel
Albutrepenonacog alfa	CSL654_3002	13	50 I.E./kg	1,01	64,9	3.483
Immunine	Solano Trujillo et al.	4	k. A.	0,91	k. A.	k. A.
Nonacog alfa	Monahan et al. ^b	20	75 I.E./kg	0,58 ^a	10,9	435
Nonacog gamma	Urasinski et al.	23	75±5 I.E./kg	0,67	25,3	1.068

a: N=22
b: Studie enthält ausschließlich Kinder <6 Jahre
Abkürzungen: AUC_{0-t}: Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; t_{1/2}: Halbwertszeit

Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten sind länger als die der anderen FIX-Produkte, insbesondere als die der anderen rekombinanten Produkte (Nonacog alfa und Nonacog gamma). Trotz niedrigerer Dosen wurden in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Mittel deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs erreicht als in den Studien mit den anderen FIX-Produkten. Insbesondere zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa eine 6,0-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog alfa und eine 2,6-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog gamma.

Behandlung von Blutungen

Bei Kindern in der Studie CSL654_3002 konnten 97% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 89% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich.

Historischer Vergleich

In der Studie von Monahan et al. konnten 89% der aufgetretenen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Nonacog alfa behandelt werden. Urasinski et al. geben ebenfalls an, dass in ihrer Studie 89% der Blutungen eine oder zwei Infusionen Nonacog gamma erforderten; 58% der Blutungen erforderten nur eine Infusion.

Im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma konnte in der Studie CSL654_3002 mit Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil der Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Untersuchung der Lebensqualität wurde in Studie CSL654_3002 der Haemo-QoL Fragebogen für Kinder im Alter von ≥4 Jahren verwendet. Für die Kinder ≤7 Jahre wurde die Haemo-QoL Version für jüngere Kinder benutzt, und für die Kinder >8 Jahre die Version für ältere Kinder.

Bei den Kindern im Alter von vier bis sieben Jahren nahm die Beeinträchtigung der Lebensqualität (transformierter Scale Score) zwischen Beginn und Ende der Studie im Mittel

(SD) um 3,0 (15,3) Prozentpunkte zu. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 23,1 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 25,0 Prozentpunkten. Insgesamt deutet dies auf keine nennenswerte Veränderung der Lebensqualität hin.

Bei Kindern im Alter von acht bis zwölf Jahren nahm die Beeinträchtigung der Lebensqualität (transformierter Scale Score) im Mittel (SD) um 7,3 (7,1) Prozentpunkte ab. Die Spanne der Veränderung reichte von einer Abnahme des Scores um 18,6 Prozentpunkte bis zu einer Zunahme von 1,8 Prozentpunkten. Die Ergebnisse deuten tendenziell auf eine Verbesserung der Lebensqualität im Studienzeitraum hin.

Historischer Vergleich

Es liegen aus den Studien zu anderen FIX-Produkten keine Ergebnisse zur Lebensqualität bei Kindern <12 Jahre vor.

Unerwünschte Ereignisse

Während der Teilnahme an Studie CSL654_3002 berichteten insgesamt 96,3% der Patienten UE, die alle nicht therapieassoziiert waren. Fünf Patienten (15%) zeigten SUE (Arthralgie, Fraktur des Unterarms, Leistenschmerzen, Kopfverletzung, Zungenverletzung). Behandlungsabbrüche infolge von UE gab es nicht. Somit erwies sich Albutrepenonacog alfa bei Kindern <12 Jahre als sicher und gut verträglich.

Historischer Vergleich

Angaben zu Gesamtzahl der Patienten mit UE oder zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten, machen weder Monahan et al. noch Urasinski et al. Den Anteil der Patienten mit therapieassoziierten UE beziffern Monahan et al. in ihrer Studie zu Nonacog alfa mit 8%; in der Studie von Urasinski et al. zu Nonacog gamma traten keine entsprechenden Ereignisse auf. In der Publikation von Monahan et al. gibt es keine Angaben zu SUE; in der Studie von Urasinski zeigten 13% der Patienten SUE. In beiden Studien zeigte ein Patient (4%) eine Infektion an der Kathetereinstichstelle. Monahan et al. berichten, dass es keine Thrombosen und Urasinski et al., dass es keine thrombotischen Ereignisse in ihrer jeweiligen Studie gab.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar.

Hemmkörper und Antikörper

In der Studie CSL654_3002 traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf. Es ist zu beachten, dass an der Studie ausschließlich vorbehandelte Patienten teilnahmen.

Historischer Vergleich

Auch in der Studie von Monahan et al. zu Nonacog alfa und der Studie von Urasinski et al. zu Nonacog gamma traten keine Hemmkörper in vorbehandelten Patienten auf.

Auf Basis der berichteten Angaben können keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa festgestellt werden.

Mortalität

In Studie CSL654_3002 verstarben keine Patienten.

Historischer Vergleich

Monahan et al. und Urasinski et al. berichten, dass in ihren Studien keine Todesfälle auftraten. Weitere Ergebnisse zur Mortalität liegen in den Studien innerhalb der Patientenpopulation <12 Jahre nicht vor. Somit unterscheiden sich die Ergebnisse nicht zu denen für Albutrepenonacog alfa.

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.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 nicht notwendig.

Bei den eingereichten Unterlagen zum zu bewertenden Arzneimittel handelt es sich um die Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa. Die Studien erfüllen sowohl sämtliche Anforderungen der EMA an die Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-Präparate (European Medicines Agency, 2015a; European Medicines Agency, 2015b) als auch die Anforderungen des Ausschusses für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) (European Medicines Agency, 2016). Der Ausschuss sah den angenommenen signifikanten Nutzen für Patienten, der darin besteht, dass Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten eine längeren Wirkdauer hat, durch die Zulassungsstudien belegt und bestätigte in seiner Sitzung am 21. bis 23. März. 2016 die Ausweisung von Albutrepenonacog alfa als Orphan Drug.

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.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ein langwirksames Fusionsprotein, das aus humanem rekombinanten FIX und humanem rekombinanten Albumin zusammengesetzt ist. Es gehört zur Wirkstoffgruppe der Antihämorrhagika und ersetzt den fehlenden FIX in Patienten, die unter Hämophilie B leiden. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) gilt durch die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens als belegt; es muss lediglich das Ausmaß dieses Zusatznutzens bewertet werden.

Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wird auf Basis der hier vorliegenden Ergebnisse und unter Berücksichtigung von patienten- und therapie relevanten Aspekten bewertet. Datengrundlage für die Bewertung sind die nicht-kontrollierten klinischen Studien CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3002 und CSL654_3003 auf Basis derer die EMA Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B zugelassen hat. Im Rahmen des Studienprogrammes wurden männliche Hämophilie B-Patienten mit einer FIX-Aktivität $\leq 2\%$ untersucht. Dabei erhielten die Patienten Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) sowohl als Prophylaxe als auch im Rahmen einer Bedarfsbehandlung. Das mediane Alter der Patienten lag in den Studien CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_3003 zwischen 25 und 30 Jahren, in der Studie CSL654_3002 bei fünf Jahren. Aufgrund der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation sind die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Aus den nicht-vergleichenden Zulassungsstudien lässt sich keine Vergleichstherapie zur Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens ableiten. Wenngleich durch die Verfahrensordnung nicht explizit gefordert, wird im vorliegenden Dossier zur Einordnung der Resultate aus den Zulassungsstudien ein historischer Vergleich von Albutrepenonacog alfa

(IDELVION[®]) gegenüber anderen FIX-Produkten dargestellt. Um die Vollständigkeit der Evidenz zu gewährleisten, wurde hierfür eine systematische Recherche nach klinischen Studien mit weiteren Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet durchgeführt. Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien für einen historischen Vergleich von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wurden neun relevante Studien zu weiteren FIX-Produkten identifiziert, die Ergebnisse einer Substitutionstherapie berichten. Auf Grundlage der in den identifizierten Quellen für den historischen Vergleich verfügbaren Daten werden die Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa mit anderen FIX-Produkten verglichen. Aufgrund großer Unsicherheiten bezüglich der Datenerhebung, Vollständigkeit und der Homogenität der zu vergleichenden Studienpopulationen werden die Ergebnisse der verschiedenen Therapiemöglichkeiten lediglich gegenüber gestellt und ein Vergleich erfolgt rein deskriptiv.

Die Bewertung des Zusatznutzens Albutrepenonacog alfa IDELVION[®] erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu den im Folgenden aufgeführten Endpunkten unter Berücksichtigung ihrer Relevanz für den Patienten und weiteren therapieassoziierten Aspekten.

Annualisierte Blutungsrate

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Prophylaxe

In der Prophylaxe in Studie CSL654_2004 (7-tägige Behandlungsfrequenz) wurde im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 1,1 und eine annualisierte Gesamtblutungsrate von 2,3 verzeichnet. In der Studie CSL654_3001 ergab sich während der Prophylaxe in Arm 1 mit allen drei untersuchten Regimen der Prophylaxe in Arm 1 unter Berücksichtigung aller Behandlungsfrequenzen auf 1,1 Blutungen pro Jahr. In Arm 2 der Studie CSL654_3001 wurde während der Prophylaxe (in der zweiten Hälfte der Studie) im Median eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 (Gesamtblutungsrate 1,2) verzeichnet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1 und Tabelle 4-47). Im historischen Vergleich mit anderen FIX-Produkten zeigte Albutrepenonacog alfa sowohl die niedrigste Spontanblutungsrate als auch die niedrigste Gesamtblutungsrate (siehe Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50). Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten bei geringerer Applikationsfrequenz seltener Blutungen auftreten. Somit spiegelt sich die längere Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa wie erwartet in einer geringeren Blutungsneigung der Patienten wider.

Bedarfsbehandlung

In der Studie CSL654_2004 betrug die mediane annualisierte Spontanblutungsrate in der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung insgesamt 22,2 (Gesamtblutungsrate 26,9). In der Studie CSL654_3001 lagen die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate der Patienten in Arm 2 während der Bedarfsbehandlung bei 11,6 bzw. 18,7 im Median (13,3 bzw. 20,3 im Mittel). Somit zeigten diese Patienten eine deutliche Reduktion ihrer Blutungsrate im Vergleich zum Zwölfmonatszeitraum vor der Studie (mittlere Spontanblutungsrate 16,6; mittlere Gesamtblutungsrate 24,3; vgl. Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52). Dies deutet daraufhin,

dass auch Patienten in der Bedarfsbehandlung von der verlängerten Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa profitieren können; welche nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet.

Für den historischen Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit anderen FIX-Produkten wurden vier relevante Publikationen identifiziert, die Ergebnisse zur annualisierten Blutungsrate in dieser Patientenpopulation berichten. Im Vergleich zu Nonacog alfa war die Spontanblutungsrate mit Albutrepenonacog alfa insgesamt deutlich niedriger. Auch in Bezug auf die Gesamtblutungsrate zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa insgesamt eine deutlich niedrige Rate als mit Nonacog alfa und als mit Nonacog gamma. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten seltener Blutungen auftreten. Dies verdeutlicht die langanhaltende Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa, die den Patienten in der Bedarfsbehandlung nach der Behandlung einer Blutung einen längeren Schutz vor Folgeblutungen bietet.

Kinder im Alter von <12 Jahren

Prophylaxe

In der Prophylaxe in Studie CSL654_3002 ergab sich insgesamt eine mediane annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0. Die annualisierte Gesamtblutungsrate betrug 3,1 im Median. Bei den Kindern im Alter <6 Jahren lag die annualisierte Spontanblutungsrate im Median bei 0,0 (Gesamtblutungsrate 2,6) und bei den Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren bei 0,8 (Gesamtblutungsrate 3,4). Vor Beginn der Studie wiesen drei Patienten Zielgelenke auf (d. h. Gelenke mit mehr als drei spontanen Einblutungen innerhalb eines zusammenhängenden Sechsmonatszeitraums). Während der Studie verschwanden alle Zielgelenke.

Für den historischen Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit anderen FIX-Produkten wurden drei relevante Studien identifiziert, die Ergebnisse zur annualisierten Blutungsrate in dieser Patientenpopulation berichten. Generell zeigten sich in diesen Studien mit Nonacog gamma, Nonacog alfa und Immunine zu Albutrepenonacog alfa vergleichbare Blutungsraten (siehe Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass Albutrepenonacog alfa durch seine lang andauernde Wirksamkeit bei reduzierter Behandlungsfrequenz einen mindestens gleichwertigen Schutz vor Blutungen bietet.

Fazit für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate

Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kommt es bei Hämophilie B-Patienten zu unterschiedlich häufigen Blutungsereignissen. Neben unkontrollierten Blutungen haben langfristig vor allem die bei der schweren Hämophilie B auftretenden, wiederkehrenden Einblutungen in die Gelenke negative medizinische Folgen. Zudem gehen Blutungsereignisse immer auch mit akuten Symptomaten/Komplikationen wie Schmerzen und Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke/Gewebe einher. Aus den hier genannten Gründen ist eine Reduktion der Anzahl/Schwere von Blutungsepisoden für den Patienten

unmittelbar relevant. In den hier dargestellten Studien mit Albutrepenonacog alfa wurden im Vergleich zu anderen zugelassenen FIX-Produkten bei erwachsenen Patienten ≥ 12 Jahren deutlich besserer Blutungsraten sowohl bei der Prophylaxe als auch bei der Bedarfsbehandlung erreicht. Bei Kindern < 12 Jahren zeigen die Ergebnisse, dass Albutrepenonacog alfa durch seinen lang andauernden Schutz bei reduzierter Behandlungsfrequenz einen mindestens gleichwertigen Schutz vor Blutungen in dieser Patientenpopulation bietet.

Faktorverbrauch in der Prophylaxe

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

In der Studie CSL654_2004 ergab sich für die Prophylaxe ein medianer monatlicher Verbrauch von 238 I.E./kg Körpergewicht pro Patient. In der Studie CSL654_3001 lag der mediane monatliche Verbrauch pro Patient mit der 7-tägigen Behandlungsfrequenz bei 195 I.E./kg Körpergewicht (Arm 1) bzw. 173 I.E./kg Körpergewicht (Arm 2), mit der 10-tägigen Behandlungsfrequenz bei 222 I.E./kg Körpergewicht und mit der 14-tägigen Behandlungsfrequenz bei 162 I.E./kg Körpergewicht. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Produkt der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit 257 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als die medianen Faktorverbräuche mit Albutrepenonacog alfa während der Studie.

In den, für den historischen Vergleich identifizierten, relevanten Studien mit weiteren FIX-Produkten war der Faktorverbrauch höher. Der mediane monatliche Faktorverbrauch der Prophylaxe in den Studien mit Albutrepenonacog alfa (zwischen 162 und 238 I.E./kg Körpergewicht, je nach Studie und Behandlungsfrequenz) lag somit erheblich unterhalb der für Nonacog alfa und für Nonacog gamma berichteten medianen Verbrauchsangaben. Angaben zum Verbrauch von Nonacog alfa im Behandlungsalltag deuten darauf hin, dass der Faktorverbrauch noch höher einzuschätzen ist und sich dadurch für Albutrepenonacog alfa ein noch deutlicherer Vorteil zeigt (gemäß US-amerikanischer Verbrauchsdaten, www.reimbursementcodes.com). Auch gegenüber den plasmatischen FIX-Produkten zeigten sich für Albutrepenonacog alfa hinsichtlich des monatlichen Faktorverbrauchs sichtliche Vorteile.

Kinder im Alter von < 12 Jahren

In der Studie CSL654_3002 ergab sich für die Prophylaxe ein medianer monatlicher Verbrauch von 199 I.E./kg Körpergewicht (Spanne: 126-301 I.E./kg Körpergewicht) pro Kind. Im Zwölfmonatszeitraum vor Beginn der Studie war der Faktorverbrauch mit dem vorherigen FIX-Produkt der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Prophylaxe erhalten hatten, mit ca. 373 I.E./kg Körpergewicht im Median merklich höher als während der Studie.

Ähnlich wie bei den Erwachsenen, war auch bei Kindern im Alter von <12 Jahren der Faktorverbrauch an Albutrepenonacog alfa niedriger als der Verbrauch an Nonacog alfa, Nonacog gamma und Immunine.

Fazit für den Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe

Die Dosis und die Applikationsfrequenz an Blutgerinnungsfaktor-Produkten werden patientenindividuell angepasst. In der Regel muss ein Substitutionspräparat jedoch mehrmals wöchentlich intravenös injiziert werden. Mehrmals wöchentliche Applikationen sind nicht nur zeitaufwendig, sondern bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Gerade Kinder empfinden die zur Behandlung erforderliche Venenpunktion meist als sehr schmerzhaft. Zudem besteht immer die Gefahr von Infektionen an der Kathetereinstichstelle. Eine dokumentierte Verlängerung der Intervalle zwischen den Infusionsbehandlungen und/oder eine Verringerung der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion bei gleichbleibender Wirksamkeit der Prophylaxe haben einen direkten Patientennutzen zur Folge.

Albutrepenonacog alfa ist ein langwirksames FIX-Konzentrat, welches Applikationsintervalle von bis zu 14 Tagen ermöglicht. Daraus ergibt sich eine dramatische Verringerung der Anzahl notwendiger intravenöser Behandlungen im Vergleich zu aktuell auf dem Markt verfügbaren FIX-Produkten, welche ein- bis dreimal pro Woche angewendet werden müssen. In den hier dargestellten Studien war der Faktorverbrauch während einer prophylaktischen Behandlung an Albutrepenonacog alfa niedriger als der Verbrauch an Nonacog alfa, Nonacog gamma oder Immunine. Die Faktorverbräuche der Patienten während den klinischen Studien zu Albutrepenonacog alfa waren deutlich niedriger als unter dem Behandlungsregime, welches die Patienten zuvor erhielten. Die zu verabreichende Menge eines FIX-Produktes richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten (u. a. Schweregrad der Erkrankung, Lokalität der Blutung, Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung). Das Studienprogramm zu Albutrepenonacog alfa wurde dieser Situation gerecht und machte wenige Vorgaben hinsichtlich der zu verabreichenden Dosis. Damit wird deutlich, dass die klinischen Studien die klinische Praxis sehr gut abbilden. Es ist daher zu erwarten, dass sich die Reduktion der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion und damit die Verlängerung der Intervalle zwischen den Infusionsbehandlungen auch in der klinischen Praxis positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

Pharmakokinetik

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Die mittlere Wiederfindungsrate in Studie CSL654_2004 betrug 1,45 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. In Studie CSL654_3001 wurden je nach vorheriger Infusionsdosis im Mittel Wiederfindungsraten zwischen 1,27 und 1,29 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht erzielt. Die Halbwertszeit und die AUC_{0-t} lagen in Studie CSL654_2004 bei 69,1 Stunden bzw. 2.483 Stunden*I.E./dl. In Studie CSL654_3001 ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 60,2 Stunden in der Gruppe der Patienten, die eine Infusion von 25 I.E./kg Körpergewicht

erhielten, und von 85,9 Stunden in der Gruppe, die eine Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht erhielten. Die mittlere AUC_{0-t} in den beiden Gruppen wurde auf 2.564 Stunden*I.E./dl (Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht) bzw. 5.535 Stunden*I.E./dl (Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht) geschätzt.

Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten sind höher als die der anderen FIX-Produkte. Trotz niedrigerer Dosen wurden in den Studien mit Albutrepenonacog alfa deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs erzielt als in den Studien zu den anderen FIX-Produkten. Insbesondere ergab sich in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa eine bis zu 3,7-mal längere Halbwertszeit und im Vergleich zu Nonacog gamma eine bis zu 3,2-mal längere Halbwertszeit.

Kinder im Alter von <12 Jahren

Die Kinder in der Studie CSL654_3002 erhielten zur PK-Untersuchung eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa. Die mittlere Wiederfindungsrate lag bei 1,01 I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht. Es ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 64,9 Stunden und eine mittlere AUC_{0-t} von 3.483 Stunden*I.E./dl.

Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten sind länger als die der anderen FIX-Produkte, insbesondere als die der anderen rekombinanten Produkte (Nonacog alfa und Nonacog gamma). Trotz niedrigerer Dosen wurden in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Mittel deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs erreicht als in den Studien mit den anderen FIX-Produkten. Insbesondere zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa eine 6,0-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog alfa und eine 2,6-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog gamma.

Fazit für den Endpunkt Pharmakokinetik

Bei der prophylaktischen Behandlung der Hämophilie B werden regelmäßig Blutgerinnungsfaktorprodukte intravenös injiziert, wodurch ein kontinuierlicher FIX-Plasmaspiegel aufrechterhalten werden sollen. Die Frequenz der Behandlung (die mitunter direkt mit einem beträchtlichen Leidensdruck auf die Patienten in Zusammenhang steht) ist hierfür unter anderem von der Halbwertszeit des verwendeten Blutgerinnungsfaktor-Produkts abhängig. Durch die Aufrechterhaltung des FIX-Plasmaspiegels können spontane Blutungen verhindert werden – je länger der FIX-Plasmaspiegel funktionell hoch gehalten wird, desto länger ist eine wirksame Prävention bzw. Behandlung von Blutungen möglich. Durch die verlängerte Halbwertszeit des FIX-Konzentrats Albutrepenonacog alfa können ohne Einbußen bei der Wirksamkeit längere Dosierungsintervalle ermöglicht werden. Dem Patienten werden dadurch häufigere Injektionen erspart. In den hier dargestellten Studien wies Albutrepenonacog alfa im historischen Vergleich mit anderen FIX-Produkten eine höhere Wiederfindungsrate auf, insbesondere im Vergleich mit Nonacog alfa und Nonacog gamma. Auch eine deutlich längere Halbwertszeit und eine vielfach größere AUC als mit anderen FIX-Produkten konnten im historischen Vergleich gezeigt werden. Dadurch wird verdeutlicht, dass Albutrepenonacog

alfa im Vergleich zu allen anderen FIX-Produkten länger im Körper zirkuliert, somit einen verlängerten Schutz vor Blutungen gewährleistet und eine Anwendung in längeren Dosierungsintervallen ermöglicht.

Behandlung von Blutungen

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

In der Studie CSL654_2004 wurden 100% der behandlungsbedürftige Blutungen erfolgreich mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt. Für 89% der Blutungen wurde nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa benötigt. In der Studie CSL654_3001 konnten in Arm 1 100% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Für 92% der Blutungen war nur eine einzige Infusion mit Albutrepenonacog alfa erforderlich. In Arm 2 waren während der Phase mit reiner Bedarfsbehandlung für 99% der Blutungen nur eine oder zwei Infusionen erforderlich. Nach dem Wechsel in die Prophylaxe konnten 95% der behandlungsbedürftigen Blutungen mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden.

Im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma konnte in den Studien zu Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil (zwischen 95% und 100%, je nach Studie bzw. Studienarm) der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Die Ergebnisse zu AlphaNine scheinen vergleichbar mit denen zu Albutrepenonacog alfa.

Kinder im Alter von < 12 Jahren

Bei Kindern in der Studie CSL654_3002 konnten 97% der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Für 89% der Blutungen war nur eine einzige Infusion erforderlich.

Im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma konnte in der Studie CSL654_3002 mit Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil der Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden.

Fazit für den Endpunkt Behandlung von Blutungen

Wie bereits erläutert, gehen Blutungsereignisse immer auch mit akuten Symptomen/Komplikationen wie Schmerzen und Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke/Gewebe einher. Die Behandlung von Blutungsepisoden ist für den Patienten unmittelbar relevant. Im Vergleich zu anderen FIX-Produkten konnten in den hier präsentierten Studien mit Albutrepenonacog alfa mit weniger Infusionen mehr Blutungen gestoppt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde ausschließlich in der Studie CSL654_3002 bei Kindern untersucht. Dazu wurde der Haemo-QoL Fragebogen für Kinder im Alter von 4-7 Jahren und 8-12 Jahren herangezogen. Aufgrund der begrenzten Datenlage können anhand dieses Endpunktes keine weiteren Aussagen getroffen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Während der Teilnahme an Studie CSL654_2004 traten insgesamt bei 82% der Patienten UE auf, die durchweg nicht therapieassoziiert und nicht schwerwiegend waren. Es gab keine sicherheitsbedingten Abbrüche der Behandlung. Während der Studie CSL654_3001 berichteten insgesamt 86% der Patienten UE. Bei zwei Patienten (3%) trat ein SUE auf, welche jedoch nicht therapieassoziiert waren. Fünf Patienten (8%) zeigten therapieassoziierte UE (Kopfschmerzen, Schwindel, Ausschlag, Ekzeme, Blutergüsse an der Injektionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen). Zwei der Patienten (3%) brachen die Behandlung infolge eines UE ab. In der Extensionsstudie CSL654_3003, in die auch Kinder <12 Jahren eingeschlossen waren, berichteten bis zur vorliegenden Interimanalyse insgesamt 36% der Patienten UE. Zwei Patienten (3%) zeigten ein SUE. Es gab keine therapieassoziierten UE oder Behandlungsabbrüche aufgrund von UE. In den Studien zu Albutrepenonacog alfa kamen weder Infektionen an der Einstichstelle noch Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen vor.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar.

Kinder im Alter von <12 Jahren

Während der Teilnahme an Studie CSL654_3002 berichteten insgesamt 96% der Patienten UE, die alle nicht therapieassoziiert waren. Fünf Patienten (15%) zeigten SUE (Arthralgie, Fraktur des Unterarms, Leistenschmerzen, Kopfverletzung, Zungenverletzung). Behandlungsabbrüche infolge von UE gab es nicht.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu UE nicht erkennbar. Somit erwies sich Albutrepenonacog alfa bei Kindern <12 Jahre als sicher und gut verträglich.

Fazit für den Endpunkt Behandlung von Unerwünschte Ereignisse

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erlaubt die Erstellung des Verträglichkeitsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte einer Therapie können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität von Patienten führen und somit zudem auch mit einer Verringerung der Therapietreue einhergehen und sind damit patientenrelevant. Insgesamt erwies sich Albutrepenonacog alfa in allen Studien als sicher und gut verträglich. Die beobachteten UE sind aufgrund einer Behandlung in der

vorliegenden Indikation vorhersehbar und waren überwiegend nicht therapieassoziiert. Im Vergleich zu anderen FIX-Produkten zeigte sich auf Basis der verfügbaren Evidenz kein Unterschied.

Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

Bei den Patienten in Studie CSL654_2004 und Studie CSL654_3001, die alle bereits vorbehandelt waren, wurden weder Hemmkörper gegen FIX noch Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa nachgewiesen und auch innerhalb des vorbehandelten Patientenkollektivs der Extensionsstudie CSL654_3003 traten bis zur vorliegenden Interimanalyse keine entsprechenden Ereignisse auf. Alle Untersuchungen auf Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein waren negativ.

Auch in den Publikationen zu den anderen FIX-Produkten wird berichtet, dass keine Hemmkörper gegen FIX auftraten. Die verfügbaren Angaben zu Antikörpern gegen den Wirkstoff sowie ggf. gegen Wirtszellprotein sind für die anderen FIX-Produkte lückenhaft. In einer der Studien zu anderen Nonacog gamma wurden bei 8,2% der Patienten Antikörper gegen FIX nachgewiesen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Hemmkörpern und Antikörpern können keine Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa festgestellt werden.

Kinder im Alter von < 12 Jahren

In der Studie CSL654_3002 traten keine Hemmkörper gegen FIX, Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf. Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Hemmkörpern und Antikörpern nicht festzustellen.

Fazit für den Endpunkt Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

Das Auftreten von Hemmkörpern und Empfindlichkeitsreaktionen stellt eine entscheidende Problematik in der Therapie von Hämophilie B-Patienten dar. Das immunogene Potenzial eines Blutgerinnungsfaktor-Produkts kann durch die Ausbildung von Antikörpern gegen den Blutgerinnungsfaktor oder Zellproteine der während des Herstellungsprozesses verwendeten Zelllinien entstehen. Daraus resultiert ein Risiko schwere Immunreaktionen, bis hin zum anaphylaktischen Schock, zu entwickeln, die die weitere Behandlung mit einem Blutgerinnungsfaktor-Produkt erschweren oder unmöglich machen. In allen Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden innerhalb der Beobachtungszeit weder Hemmkörper noch Antikörper gegen Albutrepenonacog alfa selbst oder gegen CHO-Wirtszellprotein berichtet. Auch in den Studien zu anderen FIX-Produkten wurden keine Hemmkörper beobachtet. Hinsichtlich der Ausbildung von Antikörpern ist die Datenlage bei den anderen FIX-Produkten lückenhaft, in einer Studie wurden solche Antikörper jedoch nachgewiesen.

Insgesamt sind die Ergebnisse bisher zu begrenzt, um eindeutige Unterschiede zwischen den Produkten auszumachen.

Mortalität

Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren

In den Studien CSL654_2004, CSL654_3001 und CSL654_3003 verstarben keine Patienten.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Mortalität nicht erkennbar.

Kinder im Alter von < 12 Jahren

Sowohl in der Studie CSL654_3002 als auch in der Extensionsstudie CSL654_3003 verstarben keine Patienten.

Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen FIX-Produkten und Albutrepenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Mortalität nicht erkennbar.

Mortalität durch intrakranielle Blutungen (Markov Modell)

Die Auswirkungen der unterschiedlichen Blutungsraten auf die Mortalität der Patienten wurde anhand eines Markov Modells quantifiziert, welches auf den gepoolten Blutungsraten der verschiedenen FIX-Produkte sowie in der Literatur verfügbaren Studienergebnissen zur Häufigkeit von ICH und zu entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätswahrscheinlichkeiten beruht. Die Ergebnisse des Markov Modells zeigen, dass Patienten durch die Therapie mit Albutrepenonacog alfa – als Konsequenz der reduzierten Blutungsneigung und dem damit einhergehenden reduzierten Risiko für ICH – eine längere Lebenserwartung erreichen als mit den anderen rekombinanten FIX-Produkten (siehe Abbildung 13). Diese Erkenntnisse sind derzeit nur auf der Grundlage von Modellen zu erlangen, da eine klinische Evaluierung im Hinblick auf die Lebenserwartung von Hämophilie B-Patienten und die vergleichsweise kurze Verfügbarkeit der rekombinanten FIX-Produkte nicht möglich ist.

Fazit für den Endpunkt Mortalität

Das Auftreten von Todesfällen ist ein objektiv beurteilbarer und patientenrelevanter Endpunkt. In allen Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden innerhalb der Beobachtungszeit keine Todesfälle berichtet und auf Basis der vorliegenden Evidenz ergibt sich kein Unterschied im Vergleich zu den anderen FIX-Produkten. Es ist anzumerken, dass die hier dargestellten klinischen Studien nicht darauf ausgelegt waren, die Mortalität zu untersuchen. Die Ergebnisse des Markov Modells zeigen jedoch, wie deutlich die niedrigeren Blutungsraten, die mit Albutrepenonacog alfa beobachtet wurden, sich unter den gegebenen Annahmen auf die Mortalität der Patienten auswirken. Aus methodischen Gründen wird auf dieser Basis dennoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

Hämophilie B ist eine unheilbare Erkrankung, die mitunter einer lebenslangen Therapie durch FIX-Substitution bedarf. Dabei ist das Ziel einer Therapie die Verhütung und Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen und Folgeschäden. Durch die Therapie soll zudem die gewohnte Lebensqualität und ein normales soziales Leben ermöglicht werden (Srivastava et al., 2013; Bundesärztekammer, 2014). Die obersten Ziele bei der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Blutgerinnungsfaktor-Produkten sind daher eine verlängerte Halbwertszeit im Blut, Sicherheit und eine gute Verträglichkeit. Es besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an langwirksamen Therapieoptionen, die längere Dosierungsintervalle ermöglichen.

Bei der prophylaktischen Therapie besteht großer Bedarf an der Reduktion der Behandlungshäufigkeit. Mehrmals wöchentliche intravenöse Applikationen sind nicht nur zeitaufwendig und dadurch eine Herausforderung für den Patienten, die Betreuer bzw. die Eltern betroffener Kinder (Hacker et al., 2001), sie bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Gerade Kinder empfinden die für die Behandlung erforderliche Venenpunktion meist als sehr schmerzhaft. Für die Eltern, die die medizinisch wünschenswerte Dauertherapie zur Vermeidung von Langzeitschäden sicherstellen müssen, geht jede einzelne dieser Injektionen mit erheblichen psychischen Belastungen und einem nicht vernachlässigbarem Zeitaufwand einher. Generell sind die Unannehmlichkeiten der Behandlung oftmals Grund für die fehlende Therapietreue der Patienten (De Moerloose et al., 2008). Es wurde gezeigt, dass Patienten geringfügig häufigere Blutungen (und damit einhergehend auch ein erhöhtes Risiko für Gelenkverletzungen mit entsprechenden Spätfolgen) bei gleichzeitig reduzierter Applikationsfrequenz in Kauf nehmen würden (Naraine et al., 2002). Durch eine Verkürzung der Behandlungsfrequenz verringert sich zusätzlich auch das applikationsbedingte Infektions- und Thromboserisiko. Gerade für bestimmte Patientenpopulationen wie Kleinkinder, Kinder, nicht mobile bzw. pflegebedürftige Patienten oder Patienten mit Venenzugangsproblemen ist dies ein deutlicher Vorteil.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ein langwirksames, rekombinantes FIX-Konzentrat mit einem günstigen Sicherheitsprofil und einer sehr guten Wirksamkeit. Die Verlängerung der Halbwertszeit durch die genetische Fusion mit Albumin führt zu einem sehr gut verträglichen Molekül mit niedrigem immunogenen Potential (Schulte, 2008). Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ausgewiesen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Für solche Arzneimittel gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, es gilt hier auf Basis der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wird gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV auf Ebene der Endpunkte und in der Gesamtschau vorgenommen (Bundesministerium für Gesundheit, 2010). Die Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa wurden nicht-vergleichend durchgeführt, wodurch sich keine Vergleichstherapie auf Basis der Zulassungsstudien benennen lässt. Angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungsstudien wird daher im vorliegenden Dossier die verfügbare Evidenz zu Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) mit Hilfe eines historischen

Vergleichs in Relation zu den zurzeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet dargestellt.

Die **annualisierten Blutungsraten** spiegeln die Wirksamkeit einer FIX-Substitutionstherapie wider und sind für Hämophilie B-Patienten relevant, da sie unmittelbar von ihm erfahren werden und eine entsprechende Behandlung erfordern. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse für Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahren zeigten sich im Vergleich zu den berichteten Ergebnissen anderer FIX-Produkte ein deutlicher Vorteil für eine Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION®). Dies zeigte sowohl der Vergleich der annualisierten Spontanblutungsraten, als auch der Vergleich der Gesamtblutungsraten. Bei Kindern < 12 Jahren zeigt der historische Vergleich, dass Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) durch seine lang andauernde Wirksamkeit bei reduzierter Behandlungsfrequenz einen mindestens gleichwertigen Schutz vor Blutungen bietet. Es ergibt sich für Erwachsene und Jugendliche im Alter ≥ 12 Jahren gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) für diesen Endpunkt bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ≥ 12 Jahren sowohl in der Prophylaxe als auch bei der Bedarfsbehandlung als **beträchtlich** eingestuft. Bei Kindern < 12 Jahren ergibt sich eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung unbekanntes Ausmaßes. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) wird für diesen Endpunkt bei Kindern < 12 Jahren in der Prophylaxe als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Auf Basis der im vorliegenden Dossier beschriebenen Ergebnisse ist der **Faktorverbrauch** an Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen FIX-Produkten in allen Altersgruppen niedriger. Dieses Ergebnis beruht primär auf der durch das signifikant verbesserte PK-Profil bedingten reduzierten Applikationsfrequenz von Albutrepenonacog alfa, das in der Prophylaxe in Therapieintervallen zwischen 7 und 14 Tagen gegeben werden kann. Insbesondere unter Berücksichtigung der in den Studien zu Albutrepenonacog alfa weitgehenden Freiheit der Prüfarzte hinsichtlich der optimalen Dosierung steht der Faktorverbrauch also in direktem Zusammenhang mit den Behandlungsintervallen und ist somit im Rahmen der Therapie für die Patienten ein relevanter Aspekt. Daraus ergibt sich für die Patienten gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) für alle berichteten Patientenpopulationen für diesen Endpunkt als **beträchtlich** eingestuft.

Im Rahmen der **Pharmakokinetik** wurden unter anderem die Wiederfindungsrate und die Halbwertszeit erfasst. Im historischen Vergleich zeigte sich für Albutrepenonacog alfa bei allen genannten Parametern und auch in allen Altersgruppen ein deutlicher Vorteil gegenüber

den in der als relevant identifizierten Literatur beschriebenen Ergebnissen für andere FIX-Produkte. Die hohen Wiederfindungsraten und die verlängerte Halbwertszeit zeigen, dass Albutrepenonacog alfa länger im Körper verbleibt, wodurch eine reduzierte Applikationsfrequenz ohne Einbußen bei der Wirksamkeit ermöglicht wird. Da gerade die Notwendigkeit, ein Blutgerinnungsfaktorkonzentrat regelmäßig intravenös zu injizieren in nicht unwesentlichem Maße zur Verringerung der Lebensqualität der Patienten, insbesondere der Kinder, beiträgt, bedeuten längere Dosierungsintervalle für die Patienten gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) für den Endpunkt Pharmakokinetik für alle berichteten Patientenpopulationen als **beträchtlich** eingestuft.

Die **Behandlung von Blutungen** ist ein elementares Ziel bei der Therapie von Hämophilie B. Im Vergleich zu den verfügbaren Ergebnissen anderer FIX-Produkte zeigte sich zusammenfassend über alle Altersgruppen eine niedrigere Anzahl an nötigen Infusionen für die Behandlung von Blutungen. Dies steht wiederum im Zusammenhang mit der guten Wirksamkeit und der langen Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®). Daraus ergibt sich für die Patienten gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) für diesen Endpunkt für alle berichteten Patientenpopulationen als **gering** eingestuft.

Albutrepenonacog alfa wies in den hier dargestellten Studien ein gutes Verträglichkeitsprofil sowie ein geringes Potenzial für immunogene Reaktionen auf. Bezüglich der weiteren im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der relevanten Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern und Mortalität ist auf Grundlage der verfügbaren Evidenz jedoch keine Über- oder Unterlegenheit von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) gegenüber anderen FIX-Produkten festzustellen. Dennoch zeigen die Ergebnisse des Markov Modells, dass aufgrund der niedrigeren Blutungsraten unter Albutrepenonacog alfa durchaus relevante Auswirkungen auf die Mortalität zu erwarten sind. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Blutungen in der Hämophilie soweit wie möglich vorzubeugen und zeigt klar die Vorteile der länger wirksamen Therapie mit Albutrepenonacog alfa, welche den Patienten einen umfassenden Schutz vor Blutungen bieten kann. Insgesamt wird für die genannten Endpunkte jedoch **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Eine Zusammenfassung der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens in Bezug auf die einzelnen Endpunkte ist nachfolgend in Tabelle 4-94 dargestellt.

Tabelle 4-94: Übersicht über die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) der einzelnen Endpunkte

Endpunkt	Patientenpopulation	Ausmaß des Zusatznutzens
Annualisierte Blutungsrate (Spontanblutungsrate und Gesamtblutungsrate) in der Prophylaxe	Kinder im Alter von <12 Jahren	Nicht quantifizierbar
	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren	Beträchtlich
Annualisierte Blutungsrate (Spontanblutungsrate und Gesamtblutungsrate) in der Bedarfsbehandlung	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren	Beträchtlich
Faktorverbrauch in der Prophylaxe	Kinder im Alter von <12 Jahren	Beträchtlich
	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren	Beträchtlich
Pharmakokinetik	Kinder im Alter von <12 Jahren	Beträchtlich
	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren	Beträchtlich
Behandlung von Blutungen	Kinder im Alter von <12 Jahren	Gering
	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren	Gering
Unerwünschte Ereignisse	Kinder im Alter von <12 Jahren	Kein Zusatznutzen
	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern	Kinder im Alter von <12 Jahren	Kein Zusatznutzen
	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren	Kein Zusatznutzen
Mortalität	Kinder im Alter von <12 Jahren	Kein Zusatznutzen
	Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren	Kein Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) wurde die bestverfügbare Evidenz in Form der Zulassungsstudien sowie eines deskriptiven historischen Vergleichs zu anderen FIX-Produkten dargelegt und für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen. Unter Berücksichtigung der Zulassung von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und auf Basis der verfügbaren Evidenz im Vergleich zu alternativen Therapieregimen bei Hämophilie B lässt sich in der Gesamtschau ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten. Eine weitere Einschätzung ist aufgrund der Datenlage in der vorliegenden Indikation schwierig. Sowohl plasmatische als auch rekombinante Blutgerinnungsfaktorkonzentrate haben eine begrenzte Halbwertszeit, und müssen bei prophylaktischer Therapie meist mehrmals pro Woche intravenös injiziert werden. Mehrmals wöchentliche Applikationen sind nicht nur zeitaufwendig und dadurch eine Herausforderung für den Patienten, die Betreuer bzw. die Eltern betroffener Kinder, sie bringen auch eine psychische Belastung mit sich.

Gerade Kinder empfinden die für die Behandlung erforderlichen Injektionen meist als sehr schmerzhaft. Albutreponacog alfa ermöglicht als erstes langwirksames FIX-Produkt längere Dosierungsintervalle von bis zu 14 Tagen bei guter Wirksamkeit und Sicherheit. Die Reduktion der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion sowie die Reduktion der erforderlichen Injektionen um mindestens 50% wirken sich, in Anbetracht der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie und den mit der Behandlung verbundenen Belastungen und Nebenwirkungen, positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Aus den hier genannten Gründen ist das Ausmaß des Zusatznutzens mindestens als **beträchtlich** einzuschätzen.

Die Therapie und Prophylaxe von Blutungen aller Hämophilie B-Patienten erfolgt durch eine Substitutionstherapie mit FIX-Produkten, unabhängig von Alter und Schwere der Erkrankung. Der Zusatznutzen von Albutreponacog alfa (IDELVION®) wird daher für die gesamte Patientengruppe der substituionspflichtigen Hämophilie B-Patienten beansprucht.

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 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Substituionspflichtige Hämophilie B-Patienten	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich

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.

Die Notwendigkeit der Durchführung eines historischen Vergleichs in der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich unmittelbar aus der Studienlage sowohl auf Seiten des zbAM

Albutrepenonacog alfa als auch allgemein auf dem Gebiet der Zulassung von FIX-Produkten. Die Gründe hierfür werden nachfolgend in Abschnitt 4.5.2 näher erläutert.

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.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass für die Zulassung von Blutgerinnungsfaktor-Präparaten die Durchführung von vergleichenden Studien nicht erforderlich ist. Guidelines der *European Medicines Agency* (EMA) zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus Humanplasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-Präparate beschreiben die Anforderungen hinsichtlich der Zahl der einzuschließenden Patienten, der sequenziell zu untersuchenden Patientenkollektive unterschiedlichen Risikoprofils und der zu berichtenden Endpunkte. Ein Vergleich, etwa zu anderen Blutgerinnungsfaktor-Präparaten, ist jedoch nicht vorgesehen.

Somit handelt es sich bei der Evidenz zu Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten nahezu ausnahmslos um nicht-vergleichende Studien. Aufgrund dieser Ausgangslage auf Seiten des zbAM Albutrepenonacog alfa ist die Quantifizierung des Zusatznutzens anhand der Zulassungsstudien formal nicht möglich. Um den Nutzen von Albutrepenonacog alfa im Kontext anderer Therapieoptionen im Indikationsgebiet dennoch darzustellen, wird im vorliegenden Dossier ein historischer Vergleich mit klinischen Daten zu rekombinanten oder plasmatischen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten durchgeführt. Für diesen „naiven“ indirekten Vergleich werden Studien zu in Deutschland zugelassenen rekombinanten oder plasmatischen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten identifiziert und selektiert, die im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa hinreichend ähnlich sind (vgl. Abschnitt 4.2.2).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Titel	Im Dossier verwendete Datenquellen
CSL654_2004	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (CSL Behring, 2013) • Publikation (Martinowitz und Lubetsky, 2013; Martinowitz et al., 2015) • Studienregister (ClinicalTrials.gov, 2015c)
CSL654_3001	A Phase 2/3 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (CSL Behring, 2014) • Zusatzauswertung (CSL Behring, 2016b) • Publikation (Santagostino et al., 2016) • Studienregister (EU CTR, 2012a; ClinicalTrials.gov, 2015d; ICTRP, 2015; PharmNet.Bund, 2016c)
CSL654_3002	A Phase 3 Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (CSL Behring, 2015b) • Studienregister (EU CTR, 2012b; ICTRP, 2014a; ClinicalTrials.gov, 2015f; PharmNet.Bund, 2016a)
CSL654_3003	A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (Abbreviated Report) (CSL Behring, 2015a) • Zulassungsunterlagen Tag 180 (CSL Behring, 2016a) • Studienregister (EU CTR, 2014; ICTRP, 2014b; ClinicalTrials.gov, 2015e)
Kavakli et al. (NCT01335061)	Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> • Publikation (Kavakli et al., 2016) • Studienregister (ClinicalTrials.gov, 2015c)

Studie	Titel	Im Dossier verwendete Datenquellen
Lambert et al.	Reformulated BENEFIX®: Efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> Publikation (Lambert et al., 2007)
Lissitchkov et al.	A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine®, a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> Publikation (Lissitchkov et al., 2011)
Monahan et al.	Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX® prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> Publikation (Monahan et al., 2010)
Solano Trujillo et al. (NCT01128881)*	Safe switching from a pdFIX (Immunine®) to a rFIX (Bax326)	<ul style="list-style-type: none"> Publikation (Solano Trujillo et al., 2014)
Urasinski et al. (NCT01488994)*	Recombinant factor IX (BAX3261) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: A prospective clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> Publikation (Urasinski et al., 2015)
Valentino et al. (NCT00364182)	A Multicenter, Open-Label Study To Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) In Subjects With Severe Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> Publikation (Valentino et al., 2014) Studienregister (ClinicalTrials.gov, 2011)
Windyga et al. (NCT01174446)	Recombinant Factor IX (BAX 326): A Phase 1/3, Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity in Previously Treated Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> Publikationen (Windyga et al., 2014a; Windyga et al., 2014b; ClinicalTrials.gov, 2015a; PharmNet.Bund, 2016b) Studienregister (ClinicalTrials.gov, 2015a; PharmNet.Bund, 2016b)
NCT00484185	Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B	<ul style="list-style-type: none"> Studienregister (ClinicalTrials.gov, 2013)

* Registereinträge ohne relevante Daten zu Studienergebnissen wurden begründet ausgeschlossen (vgl. Fußnote zu Tabelle 4-34 und Anhang 4-D) und können somit an dieser Stelle nicht als Quelle angegeben werden.

4.7 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] AHDCDC. 2010. The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX. Verfügbar: <http://www.ahcdc.ca/documents/InhibitorGuide2010.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2015].
- [2] Bundesärztekammer. 2014. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Verfügbar:

- http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
- [3] Bundesministerium für Gesundheit. 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).
- [4] Cheung, C. M., Tsoi, T. H., Hon, S. F., et al. 2007. Outcomes after first-ever stroke. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*, 13, 95-9.
- [5] ClinicalTrials.gov. 2011. Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B. *NCT00364182* [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364182> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [6] ClinicalTrials.gov. 2013. Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B. *NCT00484185* [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00484185> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [7] ClinicalTrials.gov. 2015a. Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients. *NCT01174446* [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174446> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [8] ClinicalTrials.gov. 2015b. Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B. *NCT01335061* [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335061> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [9] ClinicalTrials.gov. 2015c. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B. *NCT01361126* [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01361126> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [10] ClinicalTrials.gov. 2015d. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. *NCT01496274* [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01496274> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [11] ClinicalTrials.gov. 2015e. A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. *NCT02053792* [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02053792> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [12] ClinicalTrials.gov. 2015f. A Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Children With Hemophilia B. *NCT01662531* [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01662531> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [13] CSL Behring. 2013. Clinical Study Report for Study CSL654_2004: A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.
- [14] CSL Behring. 2014. Clinical Study Report for Study CSL654_3001: A Phase 2/3 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.
- [15] CSL Behring. 2015a. Abbreviated Clinical Study Report for Study CSL654_3003: A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.

- [16] CSL Behring. 2015b. Clinical Study Report for Study CSL654_3002: A Phase 3 Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B.
- [17] CSL Behring. 2015c. EPI NINE: Epidemiologische Erhebung bei Hämophilie B-Patienten.
- [18] CSL Behring. 2016a. APPLICANT'S DAY 180 RESPONSES TO QUESTIONS RAISED IN THE DAY 180 LIST OF OUTSTANDING ISSUES. HUMAN COAGULATION FACTOR IX (ALBUTREPENONACOG ALFA) IDELVION (EMA/H/C/003955) - CLINICAL RESPONSES (QUESTIONS 19 –30).
- [19] CSL Behring. 2016b. CSL654_3001. Additional Analysis Results.
- [20] De Moerloose, P., Urbancik, W., Van Den Berg, H. M., et al. 2008. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 14, 931-8.
- [21] Den Uijl, I. E., Mauser Bunschoten, E. P., Roosendaal, G., et al. 2011. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 17, 849-53.
- [22] EU CTR. 2012a. A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2011-002415-28 [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002415-28> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [23] EU CTR. 2012b. A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B. 2011-006032-23 [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-006032-23> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [24] EU CTR. 2014. A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2012-005489-37 [Online]. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005489-37> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [25] European Medicines Agency. 2015a. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. *EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev 1* [Online]. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf.
- [26] European Medicines Agency. 2015b. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. Draft. *EMA/CHMP/BPWP/144533/2009/ rev 1* [Online]. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf.
- [27] European Medicines Agency. 2016. EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application.
- [28] European Parliament and the Council of the European Union. 2001. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6

- November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- [29] Fischer, K. 2012. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 10, 169-73.
- [30] Furlan, R., Krishnan, S. & Vietri, J. 2015. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient preference and adherence*, 9, 1687-94.
- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf.
- [32] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-003. Albutrepenonacog alfa zu Behandlung der Hämophilie B.
- [34] Godoy, D. A., Pinero, G. & Di Napoli, M. 2006. Predicting mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage: can modification to original score improve the prediction? *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 37, 1038-44.
- [35] Hacker, M. R., Geraghty, S. & Manco-Johnson, M. 2001. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 7, 392-6.
- [36] ICTRP. 2014a. A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B *EUCTR2011-006032-23-AT* [Online]. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006032-23-AT> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [37] ICTRP. 2014b. A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. *EUCTR2012-005489-37-CZ* [Online]. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005489-37-CZ> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [38] ICTRP. 2015. A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B *EUCTR2011-002415-28-DE* [Online]. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002415-28-DE> [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [39] IQWiG. 2014. IQWiG Berichte - Nr. 241: Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen.
- [40] Kavakli, K., Smith, L., Kuliczowski, K., et al. 2016. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*.
- [41] Lambert, T., Recht, M., Valentino, L. A., et al. 2007. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia

- B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 13, 233-43.
- [42] Li-McLeod, J., Xiong, Y., Ito, D., et al. 2013. The incidence and impact of intracranial hemorrhages within a hemophilia and non-hemophilia population. XXIV. Verfügbar: <http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=218025&congressId=6839> [Aufgerufen am 20.01.2016].
- [43] Lissitchkov, T., Matysiak, M., Zavilska, K., et al. 2011. A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine((R)) , a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 17, 590-6.
- [44] Ljung, R. C. 2008. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *British journal of haematology*, 140, 378-84.
- [45] Magistris, F., Bazak, S. & Martin, J. 2013. Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *MUMJ*, 10, 15-22.
- [46] Martinowitz, U. & Lubetsky, A. 2013. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B. *Thrombosis research*, 131 Suppl 2, S11-4.
- [47] Martinowitz, U., Lissitchkov, T., Lubetsky, A., et al. 2015. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 21, 784-90.
- [48] Monahan, P. E., Liesner, R., Sullivan, S. T., et al. 2010. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 16, 460-8.
- [49] Morales, G., Matute, E., O'Callaghan, E. T., et al. 2015. Visuoperceptual sequelae in children with hemophilia and intracranial hemorrhage. *Translational pediatrics*, 4, 45-56.
- [50] Naraine, V. S., Risebrough, N. A., Oh, P., et al. 2002. Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 8, 112-20.
- [51] PharmNet.Bund. 2016a. A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B. 2011-006032-23 [Online]. [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [52] PharmNet.Bund. 2016b. BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level <= 2%) Hemophilia B 2009-016720-31 [Online]. [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [53] PharmNet.Bund. 2016c. A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. 2011-002415-28 [Online]. [Aufgerufen am 02.02.2016].
- [54] Riva, S., Bullinger, M., Amann, E., et al. 2010. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). *Health Qual Life Outcomes*, 8, 139.

- [55] Santagostino, E., Martinowitz, U., Lissitchkov, T., et al. 2016. Long acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*.
- [56] Schulte, S. 2008. Use of albumin fusion technology to prolong the half-life of recombinant factor VIIa. *Thrombosis research*, 122 Suppl 4, S14-9.
- [57] Sia, S. F., Tan, K. S. & Waran, V. 2007. Primary intracerebral haemorrhage in Malaysia: in-hospital mortality and outcome in patients from a hospital based registry. *The Medical journal of Malaysia*, 62, 308-12.
- [58] Solano Trujillo, M. H., Stasyshyn, O., Rusen, L., et al. 2014. Safe switching from a pdFIX (Immunine(R)) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 674-81.
- [59] Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., et al. 2013. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 19, e1-47.
- [60] Urasinski, T., Stasyshyn, O., Andreeva, T., et al. 2015. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 21, 196-203.
- [61] Valentino, L. A., Rusen, L., Elezovic, I., et al. 2014. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 398-406.
- [62] Windyga, J., Lin, V. W., Epstein, J. D., et al. 2014a. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 362-8.
- [63] Windyga, J., Lissitchkov, T., Stasyshyn, O., et al. 2014b. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 15-24.
- [64] World Federation of Hemophilia. 2005. Guidelines for the management of hemophilia.
- [65] World Federation of Hemophilia. 2012. Guidelines for the management of hemophilia. Verfügbar: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.
- [66] Zanon, E., Iorio, A., Rocino, A., et al. 2012. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 18, 39-45.
- [67] Zanon, E., Manara, R., Milan, M., et al. 2014. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thrombosis research*, 134, 851-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-96 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	21.03.2016	
Zeitsegment	1991 bis Februar 2016 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	idelvion.mp.	0
2	albutrepenonacog.mp.	0
3	csl654.mp.	0
4	csl654.mp.	0
5	csl-654.mp.	0
6	riX FP.mp.	1
7	riX-FP.mp.	1
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1
9	recombinan*.mp.	13.356
10	factor IX.mp. or exp Factor IX/	145
11	albumin*.mp.	7.687
12	albumin fusion protein.mp.	1
13	11 or 12	7.687
14	9 and 10 and 13	1
15	8 or 14	1

Tabelle 4-97 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa

Datenbankname	Ovid MEDLINE [®] In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE [®] Daily, and Ovid MEDLINE [®]	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	21.03.2016	
Zeitsegment	1946 bis heute (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	idelvion.mp.	0
2	albutrepenonacog.mp.	0
3	csl654.mp.	0
4	csl654.mp.	0
5	csl-654.mp.	0
6	riX FP.mp.	12
7	riX-FP.mp.	12
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	12
9	factor IX.mp. or exp Factor IX/	6.107
10	exp Recombinant Fusion Proteins/ or exp Recombinant Proteins/ or recombinan*.mp.	444.187
11	9and 10	1.029
12	exp Albumins/ or albumin.mp.	218.749
13	albumin fusion protein.mp.	29
14	12 or 13	218.749
15	11 and 14	35
16	8 or 15	36

Tabelle 4-98 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	21.03.2016	
Zeitsegment	1946 bis heute (18.03.2016) (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	idelvion.mp.	0
2	albutrepenonacog.mp.	0
3	csl654.mp.	1
4	csl654.mp.	3
5	csl-654.mp.	3
6	riX FP.mp.	55
7	riX-FP.mp.	55
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	58
9	exp hemophilia B/ or exp blood clotting factor 9/ or exp recombinant blood clotting factor 9/	12.389
10	exp hybrid protein/	50.244
11	factor IX.mp.	5.360
12	recombinan*.mp. or exp recombinant protein/	531.300
13	exp albumin/ or albumin.mp.	229.520
14	albumin fusion protein.mp.	75
15	9and 10	169
16	11 and12	1.317
17	15 or 16	1.363
18	13 or 14	229.520
19	17 and 18	109
20	8 or 19	112

Tabelle 4-99 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library nach anderen FIX-Produkten

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	21.03.2016	
Zeitsegment	1991 bis Februar 2016 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	h?emophilia B.mp.	133
2	(factor and deficien*).ab,ti.	807
3	("9" or IX).ab,ti.	57.149
4	2 and 3	112
5	christmas disease.mp.	5
6	1 or 4 or 5	235
7	treatment*.mp.	387.099
8	therapy.mp.	260.787
9	7 or 8	470.856
10	6 and 9	165
11	review.pt.	2.557
12	10 not 11	165

Tabelle 4-100 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach anderen FIX-Produkten

Datenbankname	Ovid MEDLINE [®] In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE [®] Daily, and Ovid MEDLINE [®]	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	21.03.2016	
Zeitsegment	1946 bis heute (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hemophilia B/	3.788
2	h?emophilia B.mp.	4.394
3	(factor and deficien").ab,ti.	54.649
4	("9" or IX).ab,ti.	804.990
5	3 and 4	3.565
6	christmas disease.mp.	323
7	1 or 2 or 5 or 6	7.459
8	exp *Therapeutics/	1.870.816
9	treatment*.mp.	3.802.820
10	8 or 9	5.0999.63
11	7 and 10	2.516
12	review.pt.	2.081.041
13	11 not 12	2.039

Tabelle 4-101 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach anderen FIX-Produkten

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	21.03.2016	
Zeitsegment	1946 bis heute (18.03.2016) (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	h?emophilia B.mp. or exp blood clotting factor 9/ or exp hemophilia B/	12.522
2	(factor and deficien*).ab,ti.	75.187
3	("9" or IX).ab,ti.	1.202.660
4	2 and 3	6.096
5	christmas disease.mp.	410
6	1 or 4 or 5	17.370
7	treatment*.mp.	5.646.094
8	therapy.mp. or exp therapy/	8.340.270
9	7 or 8	10.716.648
10	6 and 9	9.506
11	review.pt.	2.138.787
12	10 not 11	8.038

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-102 (Anhang): Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa in Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	31.03.2016
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR csl654 OR csl-654 OR csl 654 [Intervention] All Studies
Trefferzahl	5

Tabelle 4-103 (Anhang): Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	31.03.2016
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR "csl654" OR "csl-654" OR "csl 654"
Trefferzahl	4

Tabelle 4-104 (Anhang): Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa in ICTRP

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	31.03.2016
Suchstrategie	rIX-FP OR albutrepenonacog OR idelvion OR csl654 OR csl-654 OR csl 654 [Intervention] All Studies
Trefferzahl	20 records for 4 trials

Tabelle 4-105 (Anhang): Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa in PharmNet.bund

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	31.03.2016
Suchstrategie	rIX-FP in [Active Substance] ODER rIX-FP in [Product name/code] ODER albutrepenonacog in [Active Substance] ODER idelvion in [Product name/code] ODER csl654 in [Product name/code] ODER csl-654 in [Product name/code] ODER csl 654 in [Product name/code]
Trefferzahl	3

Tabelle 4-106 (Anhang): Studienregistersuche nach anderen FIX-Produkten in Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	31.03.2016
Suchstrategie	hemophilia B OR haemophilia B OR factor IX deficiency OR christmas disease [Condition] All Studies
Trefferzahl	156

Tabelle 4-107 (Anhang): Studienregistersuche nach anderen FIX-Produkten in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	31.03.2016
Suchstrategie	“hemophilia B” OR “haemophilia B” OR “factor IX deficien*” OR “christmas disease”
Trefferzahl	45

Tabelle 4-108 (Anhang): Studienregistersuche nach anderen FIX-Produkten in ICTRP

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	31.03.2016
Suchstrategie	hemophilia B OR haemophilia B OR factor IX deficiency OR christmas disease [Condition] All Studies
Trefferzahl	997 records for 475 trials

Tabelle 4-109 (Anhang): Studienregistersuche nach anderen FIX-Produkten in PharmNet.bund

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	31.03.2016
Suchstrategie	h?mophilia B in [Medical condition] ODER factor IX deficien* in [Medical condition] ODER christmas disease in [Medical condition]
Trefferzahl	14

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-110 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
[1]	Santagostino, E., Negrier, C., Klamroth, R., et al. 2012. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. <i>Blood</i> , 120(12), 2405-2411.	A6 Behandlungsdauer zu kurz
[2]	Santagostino, E. 2013. PROLONG-9FP clinical development program--phase I results of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). <i>Thrombosis Research</i> , 131 Suppl 2S7-10.	A6 Behandlungsdauer zu kurz

Tabelle 4-111 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu anderen FIX-Produkten im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[1]	Adamowicz-Salach A., Gloskowska-Moraczewska Z., Klukowska A. and Kaminska D. 1988. Analysis of various adverse effects of substitute treatment of children with hemophilia. [Polish] Analiza niektórych ubocznych efektow leczenia substytucyjnego u dzieci chorych na hemofilie. <i>Pediatrica Polska</i> , 63(5): 326-331	A8 Publikationssprache nicht Englisch oder Deutsch
[2]	Alamelu J., Bevan D., Sorensen B. and Rangarajan S. 2014. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> , 12(12): 2044-8	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[3]	Amano K., Fukutake K., Hanabusa H., Taki M., Matsushita T., Shima M., Sakai M., Yamaguchi H. and Karumori T. 2014. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant Factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with hemophilia B-The second interim analysis of 304 patients in a post-marketing surveillance study. <i>Haemophilia</i> , 20: 22	A7 Falscher Publikationstyp
[4]	Astermark J., Petrini P., Tengborn L., Schulman S., Ljung R. and Berntorp E. 1999. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. <i>British Journal of Haematology</i> , 105(4): 1109-13	A1 Falsche Population
[5]	Auerswald G., Bade A., Haubold K., Overberg D., Masurat S. and Moorthi C. 2013. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: A prospective study. <i>Haemophilia</i> , 19(3): 438-444	A6 Behandlungsdauer zu kurz
[6]	Aznar J. A., Cabrera N., Matysiak M., Zawilska K., Gercheva L., Antonov A., Montanes M., Paez A. M. and Lissitchkov T. 2009. Pharmacokinetic study of a high-purity factor IX concentrate (Factor IX Grifols) with a 6-month follow up in previously treated patients with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 15(6): 1243-8	A6 Behandlungsdauer zu kurz
[7]	Berntorp E., Keeling D., Makris M., Tagliaferri A., Male C., Mauser-Bunschoten E. P., Musso R., Roca C. A., Hassoun A., Kollmer C., Charnigo R., Baumann J. and Rendo P. 2012. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. <i>Haemophilia</i> , 18(4): 503-9	A1 Falsche Population
[8]	Chang H.-H., Yang Y.-L., Hung M.-H., Tsay W. and Shen M.-C. 2007. Pharmacokinetic study of recombinant human factor IX in previously treated patients with hemophilia B in Taiwan. <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> , 106(4): 281-7	A6 Behandlungsdauer zu kurz

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[9]	Chowdary P., Dasani H., Jones J. A. H., Loran C. M., Eldridge A., Hughes S. and Collins P. W. 2001. Recombinant factor IX (BeneFix) by adjusted continuous infusion: A study of stability, sterility and clinical experience. <i>Haemophilia</i> , 7(2): 140-145	A5 Falscher Studientyp
[10]	Collins P. W., Young G., Knobe K., Karim F. A., Anchaisuksiri P., Banner C., Gursel T., Mahlangu J., Matsushita T., Mauser-Bunschoten E. P., Oldenburg J., Walsh C. E., Negrier C. and paradigm I. 2014. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. <i>Blood</i> , 124(26): 3880-6	A2 Falsche Intervention
[11]	De Podesta Haje D., Ono F., De Oliveira G. B., Almeida J., De Paula J. C., Batista Neto L. V. and Silva Barros S. B. 2011. Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. <i>Haemophilia</i> , 17(2): 228-32	A1 Falsche Population
[12]	Diao L., Li S., Ludden T., Gobburu J., Nestorov I. and Jiang H. 2014. Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in patients with haemophilia B. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 53(5): 467-77	A5: Falscher Studientyp
[13]	Evans G., Collett M., Came N., Lloyd J., Powell L. and Street A. 2002. MonoFIX-VF, a new mono-component factor IX concentrate: a single-centre continuous-infusion study. <i>Haemophilia</i> , 8(5): 635-8	A5 Falscher Studientyp
[14]	Ewenstein B. M., Joist J. H., Shapiro A. D., Hofstra T. C., Leissing C. A., Seremetis S. V., Broder M., Mueller-Velten G., Schwartz B. A. and Mononine Comparison Study G. 2002. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. <i>Transfusion</i> , 42(2): 190-7	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[15]	Giuliano L., Saracini A. and Bertolotto C. 1984. Odontological problems in patients with hemophilia. [Italian] Problemi odontoiatrici nei pazienti emofilici. <i>Annali dell'Ospedale Maria Vittoria di Torino</i> , 27(7-12): 145-158	A8 Publikationssprache nicht Englisch oder Deutsch
[16]	Greene W. B., McMillan C. W. and Warren M. W. 1997. Prophylactic transfusion for hypertrophic synovitis in children with hemophilia. <i>Clinical Orthopaedics & Related Research</i> , (343): 19-24	A1 Falsche Population
[17]	Heimburger N., Karges H. E. and Weidmann E. 1987. Virus safety of pasteurized factor VIII and factor IX concentrates: study in virgin patients. <i>Developments in Biological Standardization</i> , 67: 303-10	A2 Falsche Intervention

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[18]	Hoots W. K., Leissing C., Stabler S., Schwartz B. A., White G., Dasani H., Massion C., Negrier C., Schindel F. and Schulman S. 2003. Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 9(2): 164-172	A1 Falsche Population
[19]	Jackson, S. C., Yang, M., Minuk, L., St-Louis, J., Sholzberg, M., Card, R., Iorio, A. and Poon, M. C. 2014. Patterns of tertiary prophylaxis in Canadian adults with severe and moderately severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 20(3): e199-e204	A5 Falscher Studientyp
[20]	Kim H. C., McMillan C. W., White G. C., Bergman G. E., Horton M. W. and Saidi P. 1992. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: Clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. <i>Blood</i> , 79(3): 568-575	A1 Falsche Population
[21]	Klamroth R., Gottstein S., Essers E., Landgraf H., Wilaschek M. and Oldenburg J. 2009. Successful angiographic embolization of recurrent elbow and knee joint bleeds in seven patients with severe haemophilia. <i>Haemophilia</i> , 15(1): 247-52	A5 Falscher Studientyp
[22]	Klukowska, A., Laguna, P., Svirin, P., et al. 2008. Efficacy and safety of OCTANINE F in children with haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 14(3), 531-8.	A1 Falsche Population
[23]	Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Funk M., Pons S., Schmidt H. and Kornhuber B. 1999. [Prevention of joint damage in hemophilic children with early prophylaxis]. <i>Orthopade</i> , 28(4): 341-6	A1 Falsche Population
[24]	Krishnan S., Vietri J., Furlan R. and Duncan N. 2015. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: Results of a patient survey. <i>Haemophilia</i> , 21(1): 64-70	A1 Falsche Population
[25]	Lindvall K., Astermark J., Bjorkman S., Ljung R., Carlsson K. S., Persson S. and Berntorp E. 2012. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. <i>Haemophilia</i> , 18(6): 855-9	A5 Falscher Studientyp
[26]	Lissitchkov T., Matysiak M., Zavilka K., Laguna P., Gercheva L., Antonov A., Moret A., Caunedo P., Aznar J. A., Woodward M. K. and Paez A. 2013. Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine) and a recombinant factor IX (Benefix) in patients with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 19(5): 674-8	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[27]	Lissitchkov T., Matysiak M., Zawilka K., Gercheva L., Antonov A., Montanes M. and Paez A. 2010. An open clinical study assessing the efficacy and safety of Factor IX Grifols, a high-purity Factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 16(2): 240-6	A2 Falsche Intervention

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[28]	Lock J., Raat H., Peters M., Tamminga R. Y. J., Leebeek F. W. G., Moll H. A. and Cnossen M. H. 2014. Reliability and validity of a novel haemophilia-specific self-efficacy scale. <i>Haemophilia</i> , 20(4): e267-e274	A1 Falsche Population
[29]	Ludwig E. and Lechner K. 1974. Prevention of severe haemophilia B with a factor IX concentrate. [German] Prophylaktische Behandlung Bei Schwerer Hamophilie B Mit Einem Faktor Ix Konzentrat. <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> , 99(25): 1355-1361	A2 Falsche Intervention
[30]	Martinowitz U., Shapiro A., Quon D. V., Escobar M., Kempton C., Collins P. W., Chowdary P., Makris M., Mannucci P. M., Morfini M., Valentino L. A., Gomperts E. and Lee M. 2012. Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis. <i>Haemophilia</i> , 18(6): 881-7	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[31]	McLaine P. N. 1969. Hyperproteinemic proteinuria induced by plasma infusion. <i>Pediatr, Kes.</i> 3(6): 597-604	A2 Falsche Intervention
[32]	Miranda M. L., Lissen E. and Vinusa M. 1985. Viral hepatitis in hemophiliac patients treated with commercial concentrates of factors VIII and IX. [Spanish] Hepatitis Virica En Pacientes Hemofilicos Tratados Con Concentrados Comerciales De Factor Viii Y Ix. <i>Medicina Clinica</i> , 84(13): 516-519	A8 Publikationssprache nicht Englisch oder Deutsch
[33]	Morfini M., Haya S., Tagariello G., Pollmann H., Quintana M., Siegmund B., Stieltjes N., Dolan G. and Tusell J. 2007. European Study on Orthopaedic Status of haemophilia patients with inhibitors. <i>Haemophilia</i> , 13(5): 606-612	A1 Falsche Population
[34]	Morfini M., Mannucci P. M. and Mariani G. 1976. Evaluation of prophylactic replacement therapy in haemophilia B. <i>Scandinavian journal of haematology</i> , 16(1): 41-47	A2 Falsche Intervention
[35]	Negrier C., Knobe K., Tiede A., Giangrande P. and Moss J. 2011. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: A first human dose trial in patients with hemophilia B. <i>Blood</i> , 118(10): 2695-2701	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[36]	Negrier C., Powell J. S., Valentino L. A., Robinson B., Potts J., Li S., Jiang H., Allen G., Brennan A. and Pierce G. F. 2014. Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant factor IXFc fusion protein in patients with severe haemophilia B: Experience from the phase 3 B-LONG clinical study. <i>Haemophilia</i> , 20: 84-85	A7 Falscher Publikationstyp
[37]	Niu X., Poon J. L., Kulkarni R., Lou M., Baker J., Riske B., Ullman M., Curtis R. and Nichol M. B. 2014. Association between health status and factor consumption among persons with hemophilia B using propensity score matching. <i>Value in Health</i> , 17 (3): A232	A7 Falscher Publikationstyp

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[38]	Niu X., Poon J. L., Lou M., Kulkarni R., Riske B., Ullman M., Baker J., Hord J., Curtis R. and Nichol M. B. 2014. Association between health status of persons with hemophilia B and consumption of factor IX concentrate - Hemophilia Utilization Group Study Part Vb (HUGS Vb). Haemophilia, 20: 138	A7 Falscher Publikationstyp
[39]	Pesci Bourel A. C. 1968. Transfusion of hemophilia B patients with supernatant plasma obtained after cryoprecipitation. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica - Supplementum, 35: 281-4	A2 Falsche Intervention
[40]	Pettersson H., Nilsson I. M., Hedner U., Norehn K. and Ahlberg A. 1981. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. Acta Paediatrica Scandinavica, 70(4): 565-70	A1 Falsche Population
[41]	Poon M. C., Aledort L. M., Anderle K., Kunschak M., Morfini M., Anders O., Baudo F., Berntorp E., Berrettini M., Ciavarrella N., Franke D., Inwood M., Kuhne A. H., Lindstedt M., Mazzucconi G., Mori P., Pabinger I., Pinto M. T. and Rivard G. E. 1995. Comparison of the recovery and half-life of a high-purity factor IX concentrate with those of a factor IX complex concentrate. Transfusion, 35(4): 319-323	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[42]	Powell J. S., Apte S., Chambost H., Hermans C., Jackson S., Josephson N. C., Mahlangu J. N., Ozelo M. C., Peerlinck K., Pasi J., Perry D., Ragni M. V., Wang X., Jiang H., Li S., Cristiano L. M., Innes A., Nugent K., Brennan A., Luk A., Allen G., Pierce G. F. and Robinson B. 2015. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. British Journal of Haematology, 168(1): 124-134	A2 Falsche Intervention
[43]	Powell J. S., Pasi K. J., Ragni M. V., Ozelo M. C., Valentino L. A., Mahlangu J. N., Josephson N. C., Perry D., Manco-Johnson M. J., Apte S., Baker R. I., Chan G. C., Novitzky N., Wong R. S., Krassova S., Allen G., Jiang H., Innes A., Li S., Cristiano L. M., Goyal J., Sommer J. M., Dumont J. A., Nugent K., Vigliani G., Brennan A., Luk A. and Pierce G. F. 2013. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. New England Journal of Medicine, 369(24): 2313-2323	A2 Falsche Intervention
[44]	Powell J. S., Perry D., Baker R. I., Shapiro A., Manco-Johnson M. J., Potts J., Robinson B., Me I. B. and Pierce G. F. 2014. Analysis of clinical target joint bleeding on prophylactic regimens with recombinant Factor IX Fc fusion protein in patients with severe hemophilia B. Haemophilia, 20: 94	A7 Falscher Publikationstyp
[45]	Powell J., Ozelo M. C., Pasi J., Ragni M., Valentino L. A., Mahlangu J., Manco-Johnson M., Josephson N., Perry D. and Pierce G. F. 2013. B-LONG: Results from a Phase 3 study of safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-lasting recombinant factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc). Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11: 240	A7 Falscher Publikationstyp

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[46]	Powell J., Shapiro A., Ragni M., Negrier C., Windyga J., Ozelo M., Pasi J., Baker R., Potts J., Li S., Mei B., Pierce G. F. and Robinson B. 2015. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. <i>British Journal of Haematology</i> , 168(1): 113-123	A2 Falsche Intervention
[47]	Ragni M. V., Pasi K. J., White G. C., Giangrande P. L., Courter S. G., Tubridy K. L. and Recombinant F. I. X. S. S. G. 2002. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. <i>Haemophilia</i> , 8(2): 91-7	A6 Behandlungsdauer zu kurz
[48]	Ramsay D. M. and Parker A. C. 1973. A trial of prophylactic replacement therapy in haemophilia and Christmas disease. <i>Journal of Clinical Pathology</i> , 26(4): 243-247	A5 Falscher Studientyp
[49]	Rocca A., Pizzinelli S., Oliovecchio E., Santagostino E., Rocino A., Iorio A. and Italian ad hoc study g. 2011. Replacement therapy with recombinant factor IX. A multicentre evaluation of current dosing practices in Italy. <i>Blood Transfusion</i> , 9(1): 60-9	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[50]	Ruiz-Saez A., Hong A., Arguello A., Echenagucia M., Boadas A., Fabbrizzi F., Minichilli F. and Bosch N. B. 2005. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. <i>Haemophilia</i> , 11(6): 583-8	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[51]	Sakuragawa N., Takahashi K., Horikoshi I. and Ueno M. 1983. Basic studies on oral and rectal administration of factor IX concentrate preparation. <i>Acta Haematologica Japonica</i> , 46(1): 190-196	A5 Falscher Studientyp
[52]	Santagostino E., Mannucci P. M., Gringeri A., Azzi A., Morfini M., Musso R., Santoro R. and Schiavoni M. 1997. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. <i>Transfusion</i> , 37(5): 517-22	A1 Falsche Population
[53]	Schimpf K. and Baumann P. 1976. A controlled study of long term treatment of haemophilia B on an outpatient basis. [German] Die Ambulante Dauerbehandlung Der Hamophilie B; Eine Kontrollierte Studie. <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> , 101(7): 233-238	A5 Falscher Studientyp
[54]	Shapiro A. D., Di Paola J., Cohen A., Pasi K. J., Heisel M. A., Blanchette V. S., Abshire T. C., Hoots W. K., Lusher J. M., Negrier C., Rothschild C. and Roth D. A. 2005. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. <i>Blood</i> , 105(2): 518-25	A1 Falsche Population
[55]	Shapiro A. D., Ragni M. V., Lusher J. M., Culbert S., Koerper M. A., Bergman G. E. and Hannan M. M. 1996. Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> , 75(1): 30-5	A1 Falsche Population

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[56]	Shapiro A. D., Ragni M. V., Valentino L. A., Key N. S., Josephson N. C., Powell J. S., Cheng G., Thompson A. R., Goyal J., Tubridy K. L., Peters R. T., Dumont J. A., Ewart D., Li L., Hallen B., Gozzi P., Bitonti A. J., Jiang H., Luk A. and Pierce G. F. 2012. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. <i>Blood</i> , 119(3): 666-72	A6 Behandlungsdauer zu kurz
[57]	Shapiro A., Abe T., Aledort L. M., Anderle K., Hilgartner M. W., Kunschak M., Preston F. E., Rivard G. E., Schimpf K., Shapiro A. D., Glowalla M. B., Kasper C. K., Gribble T. J., Hathaway W. E., Manco-Johnson M., Sears D. A., Tebbi C. K., Votaw M. and Blanchette V. S. 1995. Low risk of viral infection after administration of vapor-heated factor VII concentrate or factor IX complex in first-time recipients of blood components. <i>Transfusion</i> , 35(3): 204-208	A1 Falsche Population
[58]	Szczepanik A. B. 2002. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with hemophilia. [Polish, English] Leczenie krwawien z gornego odcinka przewodu pokarmowego u chorych na hemofilie. <i>Polski Przegląd Chirurgicalny</i> , 74(11): 1003-1014	A5 Falscher Studientyp
[59]	Tribalto M., De Rossi G., Criscuolo D., Roseo I. and Guarino S. 1975. [Preventive treatment of B type hemophilia: comparative evaluation between plasma and a concentrate of factor IX]. <i>Clinica Terapeutica</i> , 74(3): 259-63	A8 Publikationssprache nicht Englisch oder Deutsch
[60]	Valentino L. A., Plushch O., Rusen L., Andreeva T., Elezovic I., Charnigo R. and et al. 2011. A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in subjects with hemophilia B [abstract]. <i>J Thromb Haemost</i> , 9	A7 Falscher Publikationstyp
[61]	van Dijk K., Fischer K., van der Bom J. G., Grobbee D. E. and van den Berg H. M. 2005. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. <i>Haemophilia</i> , 11(5): 438-43	A1 Falsche Population
[62]	Warrier I., Kasper C. K., White I. G. C., Shapiro A. D. and Bergman G. E. 1995. Safety of high doses of a monoclonal antibody-purified factor IX concentrate. <i>Am J Hematol</i> , 49(1): 92-94	A1 Falsche Population
[63]	White G. C., 2nd. 1995. Safety and recovery of mononine in multiple-dose, high-dose regimens. <i>Acta Haematologica</i> , 94 Suppl 1: 53-7; discussion 57-8	A6 Behandlungsdauer zu kurz
[64]	White G., Shapiro A., Ragni M., Garzone P., Goodfellow J., Tubridy K. and Courter S. 1998. Clinical evaluation of recombinant factor IX. <i>Seminars in Hematology</i> , 35(2 Suppl 2): 33-8	A7 Falscher Publikationstyp

	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[65]	Windyga J., Lissitchkov T., Stasyshyn O., Mamonov V., Ghandehari H., Chapman M., Fritsch S., Wong W. Y., Pavlova B. G. and Abbuehl B. E. 2014. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. <i>Haemophilia</i> , 20(5): 651-8	A6 Behandlungsdauer zu kurz
[66]	Wu R., Luke K. H., Poon M. C., Wu X., Zhang N., Zhao L., Su Y. and Zhang J. 2011. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. <i>Haemophilia</i> , 17(1): 70-4	A1 Falsche Population
[67]	Wu R., Wu X., Li G., Zhen Y., Zhang N., Wang Y., He W., Luke K. H. and Poon M. C.. 2013. The efficacy and safety of Benefix in severe and moderate Hemophilia children in China: A signal centre observation study. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> , 11: 1089-1090	A7 Falscher Publikationstyp
[68]	Yang R., Zhao Y., Wang X., Sun J., Jin J., Wu D., Charnigo R., O'Brien A., Zhong Z. and Rendo P. 2012. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B. <i>Haemophilia</i> , 18(5): e374-8	A1 Falsche Population

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-112 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Albutrepenonacog alfa

ClinicalTrials.gov			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
[1]	NCT01233440	Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233440	A6 Behandlungsdauer zu kurz

EU-CTR			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
[2]	2010-018477-38	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38	A6 Behandlungsdauer zu kurz
ICTRP Search Portal			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
[3]	EUCTR2010-018477-38-DE	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018477-38-DE	A6 Behandlungsdauer zu kurz
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-8)
[4]	2010-018477-38	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Behandlungsdauer zu kurz

Tabelle 4-113 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zu anderen FIX-Produkten

ClinicalTrials.gov			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[1]	NCT00002386	Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386	A2 Falsche Intervention
[2]	NCT00004801	Phase I/II Study of Monoclonal Factor IX Concentrate for Factor IX Deficiency. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004801	A7 Falscher Publikationstyp

[3]	NCT00037557	Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037557	A7 Falscher Publikationstyp
[4]	NCT00038935	Study Evaluating BDDrFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935	A1 Falsche Population
[5]	NCT00076557	Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076557	A2 Falsche Intervention
[6]	NCT00092976	Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976	A1 Falsche Population
[7]	NCT00093171	Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093171	A7 Falscher Publikationstyp
[8]	NCT00093210	Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093210	A7 Falscher Publikationstyp
[9]	NCT00108758	Efficacy of NovoSeven® in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108758	A2 Falsche Intervention
[10]	NCT00108797	Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108797	A2 Falsche Intervention
[11]	NCT00119457	Factor IX Inhibition in Thrombosis Prevention (The FIXIT Trial). ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119457	A1 Falsche Population
[12]	NCT00139828	Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® (Human Coagulation Factor IX). ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139828	A7 Falscher Publikationstyp
[13]	NCT00141843	Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843	A1 Falsche Population

[14]	NCT00167973	Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167973	A7 Falscher Publikationstyp
[15]	NCT00168051	Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051	A1 Falsche Population
[16]	NCT00168077	Prothrombin Complex Concentrate for Anticoagulant Reversal. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168077	A1 Falsche Population
[17]	NCT00195221	Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195221	A5 Falscher Studientyp
[18]	NCT00212459	The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212459	A2 Falsche Intervention
[19]	NCT00243659	Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659	A1 Falsche Population
[20]	NCT00244114	Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244114	A5 Falscher Studientyp
[21]	NCT00245245	Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245	A1 Falsche Population
[22]	NCT00486278	Haemophilia Patients With Inhibitors Being Treated for Acute Joint Bleeds. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486278	A1 Falsche Population
[23]	NCT00515710	LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515710	A2 Falsche Intervention
[24]	NCT00543439	Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439	A1 Falsche Population

[25]	NCT00571584	High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571584	A2 Falsche Intervention
[26]	NCT00581126	Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581126	A7 Falscher Publikationstyp
[27]	NCT00581438	Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438	A5 Falscher Studientyp
[28]	NCT00638001	Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638001	A2 Falsche Intervention
[29]	NCT00703911	Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911	A2 Falsche Intervention
[30]	NCT00710619	Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619	A2 Falsche Intervention
[31]	NCT00714415	Registry For Patients Treated With BeneFix In Usual Care Setting In Germany. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714415	A7 Falscher Publikationstyp
[32]	NCT00716716	Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716716	A7 Falscher Publikationstyp
[33]	NCT00749476	Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749476	A5 Falscher Studientyp
[34]	NCT00768287	Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768287	A7 Falscher Publikationstyp
[35]	NCT00824798	Gait Evaluation in Haemophilic Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824798	A2 Falsche Intervention

[36]	NCT00835068	Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835068	A1 Falsche Population
[37]	NCT00851721	Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721	A1 Falsche Population
[38]	NCT00853086	Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853086	A2 Falsche Intervention
[39]	NCT00866606	Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866606	A1 Falsche Population
[40]	NCT00868530	Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530	A1 Falsche Population
[41]	NCT00882778	PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882778	A5 Falscher Studientyp
[42]	NCT00922792	Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792	A2 Falsche Intervention
[43]	NCT00927992	Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927992	A5 Falscher Studientyp
[44]	NCT00936312	Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312	A1 Falsche Population
[45]	NCT00936845	Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845	A1 Falsche Population
[46]	NCT00947193	Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193	A1 Falsche Population

[47]	NCT00951405	Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405	A2 Falsche Intervention
[48]	NCT00951873	A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951873	A1 Falsche Population
[49]	NCT00956345	Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956345	A7 Falscher Publikationstyp
[50]	NCT00979238	Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979238	A2 Falsche Intervention
[51]	NCT01027364	Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027364	A2 Falsche Intervention
[52]	NCT01029808	Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808	A1 Falsche Population
[53]	NCT01090206	Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090206	A2 Falsche Intervention
[54]	NCT01128881	IMMUNINE Pre-Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128881	A7 Falscher Publikationstyp
[55]	NCT01154231	BeneFIX Drug Use Results Survey [All-Case Surveillance]. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154231	A7 Falscher Publikationstyp
[56]	NCT01159210	Efficacy and Safety of Prothromplex Total (Prothrombin Complex Concentrate) in Oral Anticoagulant Reversal. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159210	A1 Falsche Population

[57]	NCT01178294	Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294	A2 Falsche Intervention
[58]	NCT01191372	First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191372	A2 Falsche Intervention
[59]	NCT01217255	Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217255	A2 Falsche Intervention
[60]	NCT01220141	Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141	A2 Falsche Intervention
[61]	NCT01228669	Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228669	A2 Falsche Intervention
[62]	NCT01233440	Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233440	A7 Falscher Publikationstyp
[63]	NCT01234545	Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545	A2 Falsche Intervention
[64]	NCT01271868	Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271868	A7 Falscher Publikationstyp
[65]	NCT01272206	Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272206	A1 Falsche Population
[66]	NCT01286779	BAX 326 (rFIX) Continuation Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286779	A7 Falscher Publikationstyp

[67]	NCT01288391	Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391	A2 Falsche Intervention
[68]	NCT01322620	Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01322620	A2 Falsche Intervention
[69]	NCT01333111	Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333111	A7 Falscher Publikationstyp
[70]	NCT01361126	A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126	A2 Falsche Intervention
[71]	NCT01376700	Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700	A1 Falsche Population
[72]	NCT01379300	A Study to Investigate Biomarkers After Single Doses of Anticoagulants in Healthy Young Male and Healthy Elderly Participants (MK-0000-216 AM1). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379300	A1 Falsche Population
[73]	NCT01386528	Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386528	A7 Falscher Publikationstyp
[74]	NCT01392547	Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Patients With Congenital Haemophilia and Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392547	A2 Falsche Intervention
[75]	NCT01395810	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. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395810	A7 Falscher Publikationstyp
[76]	NCT01425723	Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425723	A7 Falscher Publikationstyp

[77]	NCT01434511	Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511	A2 Falsche Intervention
[78]	NCT01439971	A Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of PF-05280602, A Recombinant Factor VIIa Variant (813d), In Adult Subjects With Hemophilia A Or B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439971	A2 Falsche Intervention
[79]	NCT01440946	Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440946	A2 Falsche Intervention
[80]	NCT01460147	Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460147	A2 Falsche Intervention
[81]	NCT01467427	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467427	A7 Falscher Publikationstyp
[82]	NCT01488994	BAX 326 Pediatric Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488994	A7 Falscher Publikationstyp
[83]	NCT01496274	A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496274	A2 Falsche Intervention
[84]	NCT01503567	Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503567	A2 Falsche Intervention
[85]	NCT01507896	BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507896	A7 Falscher Publikationstyp
[86]	NCT01510418	Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418	A2 Falsche Intervention

[87]	NCT01541527	Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541527	A1 Falsche Population
[88]	NCT01555749	Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555749	A1 Falsche Population
[89]	NCT01561391	Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391	A2 Falsche Intervention
[90]	NCT01561417	Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561417	A1 Falsche Population
[91]	NCT01561924	Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924	A2 Falsche Intervention
[92]	NCT01562457	Intra-subject Variability Following Administrations of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients in a Non-bleeding State. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562457	A2 Falsche Intervention
[93]	NCT01562587	Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587	A2 Falsche Intervention
[94]	NCT01563471	Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563471	A1 Falsche Population
[95]	NCT01579955	Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955	A2 Falsche Intervention

[96]	NCT01579968	Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968	A2 Falsche Intervention
[97]	NCT01586936	Non-Interventional Study of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586936	A2 Falsche Intervention
[98]	NCT01589848	Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589848	A1 Falsche Population
[99]	NCT01620801	Hemophilia B Gene Therapy - Spark. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620801	A2 Falsche Intervention
[100]	NCT01625390	A Phase 2/ 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BAY86-6150. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625390	A2 Falsche Intervention
[101]	NCT01662531	A Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Children With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662531	A2 Falsche Intervention
[102]	NCT01687608	Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687608	A2 Falsche Intervention
[103]	NCT01708564	A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564	A2 Falsche Intervention
[104]	NCT01748201	Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748201	A2 Falsche Intervention
[105]	NCT01757405	Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405	A2 Falsche Intervention

[106]	NCT01830712	A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830712	A2 Falsche Intervention
[107]	NCT01863758	Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758	A1 Falsche Population
[108]	NCT01921855	Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921855	A2 Falsche Intervention
[109]	NCT01945593	Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593	A1 Falsche Population
[110]	NCT01949792	A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792	A2 Falsche Intervention
[111]	NCT01959555	Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959555	A2 Falsche Intervention
[112]	NCT01968655	Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655	A1 Falsche Population
[113]	NCT01988532	Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988532	A2 Falsche Intervention
[114]	NCT02020369	A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369	A2 Falsche Intervention

[115]	NCT02035605	A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605	A2 Falsche Intervention
[116]	NCT02048111	Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048111	A7 Falscher Publikationstyp
[117]	NCT02049099	A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099	A2 Falsche Intervention
[118]	NCT02053792	A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792	A2 Falsche Intervention
[119]	NCT02061033	Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061033	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[120]	NCT02061072	Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072	A5 Falscher Studientyp
[121]	NCT02084810	Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven® in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084810	A1 Falsche Population
[122]	NCT02141074	Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141074	A7 Falscher Publikationstyp
[123]	NCT02190149	Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149	A7 Falscher Publikationstyp
[124]	NCT02199717	An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717	A2 Falsche Intervention

[125]	NCT02213250	An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213250	A7 Falscher Publikationstyp
[126]	NCT02231944	An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231944	A7 Falscher Publikationstyp
[127]	NCT02234310	Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234310	A7 Falscher Publikationstyp
[128]	NCT02241694	To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02241694	A2 Falsche Intervention
[129]	NCT02250560	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250560	A7 Falscher Publikationstyp
[130]	NCT02250573	An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250573	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[131]	NCT02256917	Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917	A1 Falsche Population
[132]	NCT02263456	A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263456	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[133]	NCT02263469	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263469	A7 Falscher Publikationstyp
[134]	NCT02300519	Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519	A1 Falsche Population

[135]	NCT02336178	Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336178	A7 Falscher Publikationstyp
[136]	NCT02392156	Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-ReporteD Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156	A7 Falscher Publikationstyp
[137]	NCT02396342	Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396342	A2 Falsche Intervention
[138]	NCT02402829	A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829	A5 Falscher Studientyp
[139]	NCT02418793	A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793	A2 Falsche Intervention
[140]	NCT02448680	A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients From ≥ 6 Months Old to < 12 Years Old With Inhibitors to Factor VIII or IX. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680	A2 Falsche Intervention
[141]	NCT02484092	A Gene Therapy Study for Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484092	A2 Falsche Intervention
[142]	NCT02484638	Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484638	A2 Falsche Intervention
[143]	NCT02502409	Natural History Study of Factor IX Treatment and Complications. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502409	A2 Falsche Intervention
[144]	NCT02540187	Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187	A5 Falscher Studientyp

[145]	NCT02541942	Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541942	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[146]	NCT02548143	A Study of the Safety and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) LR769 for the Prevention of Excessive Bleeding in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX Undergoing Elective Surgery or Other Invasive Procedure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143	A2 Falsche Intervention
[147]	NCT02554773	An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773	A2 Falsche Intervention
[148]	NCT02568202	Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568202	A5 Falscher Studientyp
[149]	NCT02571569	A Single Escalating Dose Study of BAY 1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571569	A2 Falsche Intervention
[150]	NCT02618915	Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618915	A2 Falsche Intervention
[151]	NCT02634918	Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634918	A2 Falsche Intervention
[152]	NCT02695160	Ascending Dose Study of Genome Editing by the Zinc Finger Protein (ZFP) Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695160	A2 Falsche Intervention
EU-CTR			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[153]	2004-002648-88	In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5 Falscher Studientyp

		search/search?query=eudract_number:2004-002648-88	
[154]	2005-000891-42	A randomised, open-label, multi-centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recomb.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000891-42	A2 Falsche Intervention
[155]	2005-005246-40	A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005246-40	A7 Keine Daten
[156]	2005-005711-17	AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17	A2 Falsche Intervention
[157]	2005-006186-14	Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006186-14	A7 Keine Daten
[158]	2006-004879-35	A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital h.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004879-35	A2 Falsche Intervention
[159]	2007-004017-33	Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004017-33	A7 Keine Daten
[160]	2007-005100-41	Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects	A7 Keine Daten

		with Haemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005100-41	
[161]	2008-002037-67	EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002037-67	A7 Keine Daten
[162]	2008-003855-65	FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65	A1 Falsche Population
[163]	2008-006424-54	An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006424-54	A2 Falsche Intervention
[164]	2009-014295-21	B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21	A7 Keine Daten
[165]	2009-016719-39	IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39	A7 Keine Daten
[166]	2009-016720-31	BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX....	A7 Keine Daten

		EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31	
[167]	2010-018477-38	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38	A2 Falsche Intervention
[168]	2010-020224-22	A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22	A2 Falsche Intervention
[169]	2010-022726-33	BAX326 (recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level 1- 2%) Hemo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33	A7 Keine Daten
[170]	2010-023069-24	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 Ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24	A7 Keine Daten
[171]	2010-023070-40	An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40	A7 Keine Daten
[172]	2010-023072-17	Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17	A7 Keine Daten

[173]	2010-023803-92	Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92	A2 Falsche Intervention
[174]	2010-024190-39	Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects with Hemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024190-39	A7 Keine Daten
[175]	2011-000323-33	A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequenti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000323-33	A2 Falsche Intervention
[176]	2011-000413-39	BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39	A7 Keine Daten
[177]	2011-000520-15	A MULTICENTER, OPEN LABEL STUDY TO COMPARE ON DEMAND TREATMENT TO A PROPHYLAXIS REGIMEN OF NONACOG ALFA (BENEFIX) IN SUBJECTS WITH MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B (FIX:C ≤2%). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000520-15	A7 Keine Daten
[178]	2011-000826-31	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000826-31	A7 Keine Daten
[179]	2011-002415-28	A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 Falsche Intervention

		search/search?query=eudract_number:2011-002415-28	
[180]	2011-002437-19	BAX326 (RECOMBINANT FACTOR IX): A PHASE 2/3 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, AND IMMUNOGENICITY IN PREVIOUSLY TREATED PEDIATRIC PATIENTS W.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19	A7 Keine Daten
[181]	2011-003075-11	An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11	A7 Keine Daten
[182]	2011-003076-36	Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36	A7 Keine Daten
[183]	2011-006032-23	A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23	A2 Falsche Intervention
[184]	2011-006294-26	A Phase 3, Prospective, Open-label, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Activated FVII BI (rFVIIa BI) in the Treatment of Acute Bleeding Episodes per an On-demand Regime.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006294-26	A2 Falsche Intervention
[185]	2012-001309-26	A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001309-26	A2 Falsche Intervention

		search/search?query=eudract_number:2012-001309-26	
[186]	2012-004867-38	Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004867-38	A7 Keine Daten
[187]	2012-005489-37	A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005489-37	A2 Falsche Intervention
[188]	2013-000909-24	„OPTI-CLOT“: Peri-Operative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000909-24	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[189]	2013-003629-27	An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously U.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27	A7 Keine Daten
[190]	2013-003742-16	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003742-16	A7 Keine Daten
[191]	2013-004779-11	A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients with Inhibitors to Factor VIII or IX. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004779-11	A2 Falsche Intervention
[192]	2013-005579-42	A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX) EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016].	A2 Falsche Intervention

		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005579-42	
[193]	2014-002356-27	A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27	A1 Falsche Population
[194]	2014-004155-32	An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004155-32	A7 Keine Daten
[195]	2014-004156-65	An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) in Chinese Subjects with Hemophilia B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004156-65	A7 Keine Daten
[196]	2015-001395-21	An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001395-21	A2 Falsche Intervention
[197]	2015-003027-61	An open-label, single dose pharmacokinetic study of BeneFIX (nonacog alfa, recombinant factor IX) in male Chinese subjects with haemophilia B.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003027-61	A7 Keine Daten
ICTRP Search Portal			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[198]	ACTRN12605000224628	Aerobic Fitness, Strength and Quality of Life in Children with Haemophilia. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000224628	A2 Falsche Intervention

[199]	ACTRN12606000172505	Balance, strength and related falls risk factors in people with haemophilia and other bleeding disorders (PWH), and feasibility of a targeted home exercise program to improve balance. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000172505	A2 Falsche Intervention
[200]	ACTRN12615000311550	Examining the effect of Tranexamic Acid (TXA) on the functional fibrinolysis assay in patients with hereditary bleeding disorder (HBD) compared with healthy controls. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000311550	A1 Falsche Population
[201]	CTRI/2009/091/000027	A post marketing study to study the pharmacokinetic parameters of Factor VIII in patients with Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000027	A1 Falsche Population
[202]	CTRI/2009/091/001059	Research Trial to Study inhibitor development in previously untreated or minimally exposed Children to two different commercially available types of Factor VIII. This is Phase IV open lable , randomized,Study comparing Plasma derived Factor VIII with Recombinant Factor VIII. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/001059	A2 Falsche Intervention
[203]	CTRI/2011/06/001798	A clinical trial for dose finding of a new drug, to determine the tolerability and distribution through the patient?s body in patients with hemophilia A or B and inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001798	A2 Falsche Intervention
[204]	CTRI/2012/04/002596	A Clinical trial to see the effect of EMOCLOT drug (Kedrion factor VIII concentrate) in 50 previously treated Heamophilia A Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002596	A1 Falsche Population
[205]	CTRI/2012/07/002772	Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIII-Fc). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002772	A1 Falsche Population
[206]	CTRI/2013/07/003796	A clinical trial to study the effects of two drugs, HemoRelÂ®-A Lyophilized for Intravenous Solution and Immunateâ?¢ Lyophilized for Intravenous Solution in patients with Hemophilia A (Congenital Clotting Factor VIII Deficiency) or Acquired	A1 Falsche Population

		Coagulation Factor VIII Deficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/07/003796	
[207]	CTRI/2014/03/004494	Low dose Prophylaxis study in children with haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/03/004494	A1 Falsche Population
[208]	CTRI/2014/07/004749	This clinical trial is to study Immune Tolerance Induction, by Factor VIII concentrate containing von Willebrand factor, in severe or moderate haemophilia A patients with inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/07/004749	A1 Falsche Population
[209]	CTRI/2014/12/005277	A study to assess whether factor VIII given once a week will prevent major bleeds in severe hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005277	A1 Falsche Population
[210]	CTRI/2014/12/005330	A clinical investigation of the efficacy of splinting by a trained family member as compared to standard treatment on maintaining knee movement following knee bleeds in patients with hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005330	A7 Keine Daten
[211]	CTRI/2015/11/006373	To study the long term effect of Human-cl rhFVIII (a highly purified blood clotting Factor VIII) in subjects who completed previous study Gena-05 (a study evaluating the effect of Human-cl rhFVIII in Patients with Severe Haemophilia A i.e. a rare bleeding disorder). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/11/006373	A1 Falsche Population
[212]	EUCTR2004-000219-24-GB	A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy - N/A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000219-24-GB	A1 Falsche Population
[213]	EUCTR2004-001623-38-AT	Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients with Hemophilia A - PUP Study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001623-38-AT	A1 Falsche Population

		<u>UCTR2004-001623-38-AT</u>	
[214]	EUCTR2004-002648-88-GB	In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX) - Basophil Clinical Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002648-88-GB	A5 Falscher Studientyp
[215]	EUCTR2004-003727-12-DE	A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) - Refacto/Advate PK switch. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003727-12-DE	A1 Falsche Population
[216]	EUCTR2005-000347-29-GB	ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A - Advate Prophylaxis Phase IV. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000347-29-GB	A1 Falsche Population
[217]	EUCTR2005-000720-16-HU	A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients with Hemophilia A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000720-16-HU	A1 Falsche Population
[218]	EUCTR2005-000891-42-DK	A randomised, open-label, multi-centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recombinant factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in haemophilia patients in a non-bleeding state. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000891-42-DK	A2 Falsche Intervention
[219]	EUCTR2005-001579-37-SE	An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery - Study 311. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001579-37-SE	
[220]	EUCTR2005-002757-45-GB	A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002757-45-GB	A1 Falsche Population
[221]	EUCTR2005-004435-22-CZ	INCIDENCE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A TREATED WITH OCTANATE - AVI-40-3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004435-22-CZ	A1 Falsche Population
[222]	EUCTR2005-005246-40-HU	A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe Hemophilia B. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005246-40-HU	A7 Keine Daten
[223]	EUCTR2005-005697-71-AT	The main goal of the study is to compare the safety and effectiveness of administering ADVATE using either continuous infusion or single, large dose infusions during and post surgery for patients requiring major orthopedic surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005697-71-AT	A1 Falsche Population
[224]	EUCTR2005-005711-17-GB	A study to test the safety of giving a normal factor IX gene using an inactivated virus in patients with haemophilia B (a blood clotting disorder). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005711-17-GB	A2 Falsche Intervention
[225]	EUCTR2005-006186-14-IT	Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previously Treated Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients - FIX PK/PD. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006186-14-IT	A7 Keine Daten
[226]	EUCTR2006-002635-24-PL	A STUDY OF IMMUNOLOGIC SAFETY FOR ALPHANATEN IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS DIAGNOSED WITH SEVERE HEMOPHILIA A. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002635-24-PL	A1 Falsche Population

[227]	EUCTR2006-003148-51-GB	A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - F13CD-1725. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003148-51-GB	A2 Falsche Intervention
[228]	EUCTR2006-004458-26-NL	Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to once-a-week prophylaxis treatment and to on-demand treatment with rFVIII-FS reconstituted with water for injection in previously treated patients with severe hemophilia A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004458-26-NL	A1 Falsche Population
[229]	EUCTR2006-004879-35-GB	A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital haemophilia patients with inhibitors. Trial phase: 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004879-35-GB	A2 Falsche Intervention
[230]	EUCTR2007-003718-32-DE	Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003718-32-DE	A1 Falsche Population
[231]	EUCTR2007-004017-33-FR	Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004017-33-FR	A7 Keine Daten
[232]	EUCTR2007-004834-18-DE	PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY - Advate rAHF-PFM versus Recombinate rAHF. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004834-18-DE	A1 Falsche Population
[233]	EUCTR2008-001104-23-BG	A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and	A1 Falsche Population

		pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001104-23-BG	
[234]	EUCTR2008-001563-11-DE	Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001563-11-DE	A1 Falsche Population
[235]	EUCTR2008-002037-67-BG	EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002037-67-BG	A7 Keine Daten
[236]	EUCTR2008-003855-65-FR	FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor - FEIBA NF Prophylaxis Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003855-65-FR	A2 Falsche Intervention
[237]	EUCTR2008-006424-54-SE	An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Haemophilia A or B Patients with Inhibitors. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006424-54-SE	A2 Falsche Intervention
[238]	EUCTR2008-006465-85-IT	Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BenefIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006465-85-IT	A7 Keine Daten
[239]	EUCTR2008-007016-15-IT	RANDOMISED STUDY OF FIRST CHOICE IMMUNOTOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AT HIGH RISK OF FAILURE: COMPARISON OF	A1 Falsche Population

		INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITH OR WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.NAÏVE. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007016-15-IT	
[240]	EUCTR2008-007019-33-IT	IMMUNE TOLERANCE INDUCTION STUDY IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AFTER FAILURE OF A PREVIOUS INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.EXPERIENCED. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007019-33-IT	A1 Falsche Population
[241]	EUCTR2008-007347-13-BG	Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated patients with severe hemophilia A: a Phase IV, open-label, prospective, randomized, controlled, crossover, multiple center study - Advate 3000. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007347-13-BG	A1 Falsche Population
[242]	EUCTR2008-007883-41-FI	A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - Mentor™2. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007883-41-FI	A2 Falsche Intervention
[243]	EUCTR2008-007997-39-DE	The main purpose of this study is to gather information regarding the safety of ReFacto AF, and how well it works (effectiveness) in male patients with severe Hemophilia A =12 years of age. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007997-39-DE	A1 Falsche Population
[244]	EUCTR2008-008378-29-FR	A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction - OBSITI. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008378-29-FR	A1 Falsche Population
[245]	EUCTR2008-008436-93-DE	The main purpose of this study is to gather information regarding the safety of ReFacto AF, and how well it works (effectiveness) in very young	A1 Falsche Population

		children with severe Hemophilia A under the age of 6. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008436-93-DE	
[246]	EUCTR2009-010147-14-DE	A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy - MRI. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010147-14-DE	A1 Falsche Population
[247]	EUCTR2009-010172-21-ES	An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inhibidores - ENJOIH 01. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010172-21-ES	A2 Falsche Intervention
[248]	EUCTR2009-011055-43-DE	The main purpose of this study is to investigate the efficacy and safety of human-cl rhFVIII during prophylaxis but also if the patient needs treatment of spontaneous or traumatic bleeding episodes, and prior to and during or after surgery. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011055-43-DE	A2 Falsche Intervention
[249]	EUCTR2009-011186-88-ES	Desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP) o en pacientes mínimamente tratados con componentes sanguíneos (MBCTP) al ser expuestos a concentrados de derivados plasmáticos con factor de von Willebrand- conteniendo Factor VIII (VWF/FVIII) ó a concentrados con Factor VIII recombinante (rFVIII): Ensayo Clínico Independiente, Internacional, Multicéntrico, Prospectivo, Controlado, Aleatorizado y Abierto - SIPPET. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011186-88-ES	A1 Falsche Population
[250]	EUCTR2009-012150-20-CZ	A phase II/III, randomized, cross-over, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012150-20-CZ	A1 Falsche Population
[251]	EUCTR2009-013227-28-FR	A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml	A1 Falsche Population

		followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe (FVIII:C<1%) Haemophilia A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013227-28-FR	
[252]	EUCTR2009-016719-39-CZ	IMMUNINE - A Clinical Study with IMMUNINE (A Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated) in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B Who are Planned to Enter the BAX 326 Study (250901, Investigating a new Factor IX Product). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016719-39-CZ	A7 Keine Daten
[253]	EUCTR2009-016720-31-GB	BAX326 (recombinant factor Nine): A phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016720-31-GB	A7 Keine Daten
[254]	EUCTR2010-018477-38-DE	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018477-38-DE	A2 Falsche Intervention
[255]	EUCTR2010-018644-14-DE	PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018644-14-DE	A1 Falsche Population
[256]	EUCTR2010-020113-85-DE	This is a clinical study to investigate how well Biostate works in treatment of male patients below the age of 12 years who have a clotting factor deficiency that is aggravated by the development of antibodies. The antibodies are directed against the clotting factor that is given for replacement therapy and usually make therapy unsuccessful. The treatment used in this study is called immune tolerance therapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020113-85-DE	A1 Falsche Population
[257]	EUCTR2010-020224-	A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral	A2 Falsche

	22-FR	Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020224-22-FR	Intervention
[258]	EUCTR2010-020558-33-GB	A clinical study involving people with severe haemophilia A to look at how safe an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIIIc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020558-33-GB	A1 Falsche Population
[259]	EUCTR2010-021781-29-HU	A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy - LEOPOLD-KIDS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021781-29-HU	A1 Falsche Population
[260]	EUCTR2010-023069-24-NL	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. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023069-24-NL	A7 Keine Daten
[261]	EUCTR2010-023070-40-GB	An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm™3. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023070-40-GB	A7 Keine Daten
[262]	EUCTR2010-023072-17-GB	Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023072-17-GB	A7 Keine Daten
[263]	EUCTR2010-023242-69-DE	Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023242-69-DE	A1 Falsche Population
[264]	EUCTR2010-023666-46-PL	A STUDY ON FACTOR VIII CONCENTRATE USED BY CONTINUOUS INFUSION IN PATIENTS WITH INHERITED FACTOR VIII DEFICIENCY DURING SURGERY. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023666-46-PL	A1 Falsche Population

		<u>UCTR2010-023666-46-PL</u>	
[265]	EUCTR2010-023803-92-GB	Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients born with Haemophilia and having Inhibitors. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023803-92-GB	A2 Falsche Intervention
[266]	EUCTR2010-023921-39-GB	Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023921-39-GB	A1 Falsche Population
[267]	EUCTR2011-000323-33-DE	A Phase 2/ 3 trial to evaluate the efficacy and safety of BAY86-6150. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000323-33-DE	A2 Falsche Intervention
[268]	EUCTR2011-000410-18-AT	Clinical study to find out whether regular infusions of ADVATE in the absence of immunological danger signals (eg. tissue damage/viral or bacterial infections) reduces the possibility of inhibitor in PUPs with hemophilia A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000410-18-AT	A1 Falsche Population
[269]	EUCTR2011-000413-39-GB	BAX 326 (recombinant factor Nine): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe level Hemophilia B undergoing Surgical or Other Invasive Procedures. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000413-39-GB	A7 Keine Daten
[270]	EUCTR2011-001033-16-AT	Safety and efficacy of turoctocog alfa in prevention and treatment of bleeds in previously untreated children with Haemophilia A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001033-16-AT	A1 Falsche Population
[271]	EUCTR2011-001142-15-NL	A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001142-15-NL	A1 Falsche Population
[272]	EUCTR2011-001144-30-NL	Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001144-30-NL	
[273]	EUCTR2011-001785-17-GB	Follow-Up study in Previously Treated Children to investigate a new FVIII concentrate. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001785-17-GB	A2 Falsche Intervention
[274]	EUCTR2011-001899-18-GB	Study of a new factor VIII replacement for patients with congenital hemophilia A. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001899-18-GB	A1 Falsche Population
[275]	EUCTR2011-002393-23-DE	A study of the safety and effectiveness of a new treatment from human blood source that replaces the missing clotting factor VIII, including determination of drug level in hemophilia A patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002393-23-DE	A1 Falsche Population
[276]	EUCTR2011-002415-28-DE	A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Patients with Hemophilia B. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002415-28-DE	A2 Falsche Intervention
[277]	EUCTR2011-002437-19-GB	BAX 326 (Recombinant factor nine): A clinical study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity in previously treated pediatric patients with severe or moderately severe hemophilia B. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002437-19-GB	A7 Keine Daten
[278]	EUCTR2011-006032-23-AT	A safety and Efficacy Study of a recombinant Factor IX in pediatric patients with severe Hemophilia B. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006032-23-AT	A2 Falsche Intervention
[279]	EUCTR2012-001039-30-DE	Betain and haemophilia A. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001039-30-DE	A1 Falsche Population
[280]	EUCTR2012-001309-26-GB	Study of recombinant factor VIIa fusion protein (rVIIa-FP, CSL689) for on-demand treatment of bleeding episodes in patients with hemophilia A or B with inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001309-26-GB	A2 Falsche Intervention

[281]	EUCTR2012-001336-65-HU	Pharmacokinetic, efficacy, and safety study of recombinant factor VIII single chain (rVIII-SingleChain) in children with severe hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001336-65-HU	A1 Falsche Population
[282]	EUCTR2012-001445-40-GB	To determine the safety, effectiveness, and effect on the body of GreenGene F in previously treated patients 12 years of age or older who have severe Hemophilia A. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001445-40-GB	A1 Falsche Population
[283]	EUCTR2012-001669-34-AT	Genetic Influence on the distribution of Factor VIII in the patient,s blood with bleeding disorder. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001669-34-AT	A1 Falsche Population
[284]	EUCTR2012-004606-10-DE	Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004606-10-DE	A1 Falsche Population
[285]	EUCTR2012-005489-37-CZ	A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Patients with Hemophilia B. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005489-37-CZ	A2 Falsche Intervention
[286]	EUCTR2013-000909-24-NL	Study of Pharmacokinetic-guided dosing of clotting factor in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000909-24-NL	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[287]	EUCTR2013-001359-11-GB	A study for safety and effectiveness of blood clotting factor VIII (Bax 855) for patients with blood clotting disorder called Hemophilia A, undergoing surgeries. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001359-11-GB	A1 Falsche Population
[288]	EUCTR2013-001556-35-SK	A study of the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001556-35-SK	A1 Falsche Population

[289]	EUCTR2013-001705-87-IT	A Study to test the combination of two new drugs for nine rare cancer types. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001705-87-IT	A1 Falsche Population
[290]	EUCTR2013-002686-19-IT	Inhibitor study in patient with hemophilia never treated in the past. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002686-19-IT	A1 Falsche Population
[291]	EUCTR2013-003013-18-GB	A clinical study involving people with severe haemophilia A to look at how two different strengths of an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIII Fc) are processed by the body and how safe it is to take. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003013-18-GB	A1 Falsche Population
[292]	EUCTR2013-003240-23-IE	To compare the effectiveness of standard weight based dosing of Factor VIII prophylaxis against regimens using an individual's own rate of Factor VIII clearance in adult patients with severe Factor VIII deficiency (Haemophilia A). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003240-23-IE	A1 Falsche Population
[293]	EUCTR2013-003262-13-GB	An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003262-13-GB	A1 Falsche Population
[294]	EUCTR2013-003629-27-IE	A clinical study involving previously untreated patients with haemophilia B to look at how safe an experimental replacement factor IX protein (known as rFIX Fc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003629-27-IE	A7 Keine Daten
[295]	EUCTR2013-003742-16-GB	Study of a new medicinal product, IB1001, to treat patients with severe hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003742-16-GB	A7 Keine Daten
[296]	EUCTR2013-003997-28-GB	Study to collect data to further monitor whether the treatment triggers an immune reaction (i.e. development of antibodies, so called "inhibitors" directed against factor 8), to further investigate how well Human-cl rhFVIII prevents and stops bleeding episodes, and to monitor if it is safe and well tolerated in the treatment on a long-term basis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003997-28-GB	
[297]	EUCTR2013-004025-88-DE	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004025-88-DE	A1 Falsche Population
[298]	EUCTR2013-004383-62-GB	A Safety and Efficacy study of GreenGene™ F in Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A who have previously completed another study with GreenGene™ F. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004383-62-GB	A1 Falsche Population
[299]	EUCTR2013-005512-10-GB	A clinical study involving previously untreated patients with haemophilia A to look at how safe an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIII-Fc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005512-10-GB	A1 Falsche Population
[300]	EUCTR2013-005579-42-DK	A phase I/II trial investigating a gene therapy (AAV-hFIX) for the first time in humans, in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate its safety and identify side effects, and secondly evaluate if it is effective. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005579-42-DK	A2 Falsche Intervention
[301]	EUCTR2014-000742-30-LT	A study of the pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX-855 Administered for Prevention of Bleeding in Previously Treated Pediatric Patients with Severe Hemophilia A (a blood clotting disorder). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000742-30-LT	A1 Falsche Population
[302]	EUCTR2014-003880-38-GB	A Phase ½ study to evaluate the safety and efficacy of BMN 270 gene therapy in patients with severe Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003880-38-GB	A1 Falsche Population
[303]	EUCTR2014-005477-37-AT	A study of the Safety and Effectiveness of Pegylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) in Prevention of Bleeding in Patients with Severe Hemophilia A (a blood clotting disorder) using two different dosing schedules to target different levels of BAX855 in the blood. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005477-37-AT	A1 Falsche Population

[304]	EUCTR2015-001395-21-GB	An Extension Study in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001395-21-GB	A2 Falsche Intervention
[305]	EUCTR2015-002136-40-ES	A study of safety, effect on the immune system and blood clotting of BAX855 (factor VIII of blood clotting) in pediatric patients who have not received or received minimal treatment for their severe hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002136-40-ES	A1 Falsche Population
[306]	EUCTR2015-002866-21-DE	A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic RO5534262 versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients with Inhibitors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002866-21-DE	A1 Falsche Population
[307]	IRCT201010174952N1	resistance training and electromagnetic fields in osteoporosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201010174952N1	A1 Falsche Population
[308]	IRCT201104106161N1	Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104106161N1	A1 Falsche Population
[309]	IRCT201202106302N2	Efficacy analysis of Recombinant factor VIIa (Aryogen) in Comparison with Novoseven® on patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201202106302N2	A2 Falsche Intervention
[310]	IRCT2013020612380N1	Comparing the cost-effectiveness of two alternative bypassing agents (aryoseven & feiba) for haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013020612380N1	A1 Falsche Population
[311]	IRCT2014031817061N1	Comparison of the effects of Flower Punica Granatum and Rhus Coriaria Mouthwashes with Chlorhexidine Mouthwash on periodontal indices in 16-25 year fixed orthodontic female patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014031817061N1	A1 Falsche Population
[312]	IRCT2014082018870N1	Comparing the Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical	A1 Falsche Population

		Company(Safacto) with Plasma-derived Factor VIII. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014082018870N1	
[313]	IRCT2014101218870N2	Comparing the Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company(Safacto) with Recombinant Factor VIII of Pfizer Pharmaceutical Company (Xyntha). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014101218870N2	A1 Falsche Population
[314]	IRCT2014101418833N1	Effect of educational video games on self efficacy children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014101418833N1	A1 Falsche Population
[315]	IRCT201502079267N4	The effect of psychological empowerment on psychological outcome in hemophiliac adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201502079267N4	A2 Falsche Intervention
[316]	ISRCTN02847428	To evaluate the efficacy, safety and tolerability of Hilterapia® (High Intensity Laser Therapy) in the chronic articular inflammatory processes in haemophilic adult patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN02847428	A2 Falsche Intervention
[317]	ISRCTN57549638	Prevention of bleeding in haemophilia A by prophylactic treatment with Nuwiq®. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN57549638	A1 Falsche Population
[318]	ISRCTN63283043	Nurse facilitated adherence therapy for haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN63283043	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[319]	ISRCTN71212110	Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN71212110	A1 Falsche Population
[320]	ISRCTN87293301	Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87293301	A1 Falsche Population

		<u>RCTN87293301</u>	
[321]	ISRCTN90038418	Clinical study to investigate the long-term safety and efficacy of human cell line recombinant Factor VIII (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90038418	A1 Falsche Population
[322]	ISRCTN95296852	Global assays for haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95296852	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[323]	JPRN-JapicCTI-121934	Phase 1 study of ACE910. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121934	A1 Falsche Population
[324]	JPRN-JapicCTI-132195	Extension study of the Phase 1 study of ACE910. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132195	A1 Falsche Population
[325]	JPRN-JapicCTI-152888	Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152888	A1 Falsche Population
[326]	JPRN-UMIN000015804	Deep venous thrombosis after total knee joint arthroplasty in hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015804	A7 Keine Daten
[327]	JPRN-UMIN000017611	Development and evaluation of a new toothbrush tailored for hemophiliacs with severe elbow arthropathy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017611	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[328]	JPRN-UMIN000019114	The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019114	A1 Falsche Population
[329]	JPRN-UMIN000020947	The study on the effects of outpatient rehabilitation in HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia cases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020947	A2 Falsche Intervention
[330]	NCT00000582	Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000582	A7 Keine Daten

[331]	NCT00000705	Safety and Effectiveness of Azidothymidine (AZT) in HIV-Positive Patients With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000705	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[332]	NCT00002276	The Effects of AZT and Ibuprofen on HIV-Infected Patients With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002276	A2 Falsche Intervention
[333]	NCT00002386	Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002386	A2 Falsche Intervention
[334]	NCT00004801	Phase I/II Study of Monoclonal Factor IX Concentrate for Factor IX Deficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004801	A7 Keine Daten
[335]	NCT00005304	Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005304	A2 Falsche Intervention
[336]	NCT00005305	Hepatitis Delta Infections in Hemophiliacs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005305	A2 Falsche Intervention
[337]	NCT00005309	Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005309	A2 Falsche Intervention
[338]	NCT00005518	Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005518	A1 Falsche Population
[339]	NCT00007371	Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00007371	A1 Falsche Population
[340]	NCT00037544	Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00037544	A1 Falsche Population
[341]	NCT00037557	Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:	A7 Keine Daten

		31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00037557	
[342]	NCT00038909	Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038909	A1 Falsche Population
[343]	NCT00038935	Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038935	A1 Falsche Population
[344]	NCT00055341	Treatment of Hepatitis C in Hemophilic Patients With HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00055341	A2 Falsche Intervention
[345]	NCT00076557	Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of Severe Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00076557	A2 Falsche Intervention
[346]	NCT00092976	Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00092976	A1 Falsche Population
[347]	NCT00093171	Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093171	A7 Keine Daten
[348]	NCT00093210	Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093210	A7 Keine Daten
[349]	NCT00108758	Efficacy of NovoSeven® in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108758	A2 Falsche Intervention
[350]	NCT00108797	Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108797	A2 Falsche Intervention
[351]	NCT00127543	Kid Cards: Teaching Kids About Medicines. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127543	A2 Falsche Intervention

		<u>CT00127543</u>	
[352]	NCT00139828	Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® (Human Coagulation Factor IX). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00139828	A7 Keine Daten
[353]	NCT00141843	Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141843	A1 Falsche Population
[354]	NCT00151385	Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151385	A1 Falsche Population
[355]	NCT00157040	Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00157040	A1 Falsche Population
[356]	NCT00157053	Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00157053	A1 Falsche Population
[357]	NCT00157105	Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00157105	A1 Falsche Population
[358]	NCT00157157	Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00157157	A1 Falsche Population
[359]	NCT00162019	Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162019	A1 Falsche Population
[360]	NCT00166309	The FEIBA NovoSeven Comparative Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00166309	
[361]	NCT00166387	Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00166387	A5 Falscher Studientyp
[362]	NCT00167973	Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00167973	A7 Keine Daten
[363]	NCT00168051	Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00168051	A1 Falsche Population
[364]	NCT00178607	Covalent Tolerance Induction to Factor VIII- Prediction of Inhibitors in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00178607	A1 Falsche Population
[365]	NCT00189982	Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00189982	A1 Falsche Population
[366]	NCT00195221	Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195221	A5 Falscher Studientyp
[367]	NCT00195442	Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195442	A1 Falsche Population
[368]	NCT00207597	Joint Outcome Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00207597	A1 Falsche Population
[369]	NCT00212459	The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00212459	A2 Falsche Intervention
[370]	NCT00212472	International Immune Tolerance Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00212472	A1 Falsche Population

[371]	NCT00213473	Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00213473	A1 Falsche Population
[372]	NCT00214734	ADVATE Post Authorization Safety Surveillance. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00214734	A1 Falsche Population
[373]	NCT00221195	A Prospective, Randomized, Cross-Over Study of an Activated Prothrombin Complex Concentrate for Secondary Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221195	A1 Falsche Population
[374]	NCT00231751	The Malmö International Brother Study (MIBS). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231751	A1 Falsche Population
[375]	NCT00243386	Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00243386	A1 Falsche Population
[376]	NCT00243659	Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00243659	A1 Falsche Population
[377]	NCT00244114	Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00244114	A5 Falscher Studientyp
[378]	NCT00245245	Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245245	A1 Falsche Population
[379]	NCT00245297	Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245297	A1 Falsche Population
[380]	NCT00279578	Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:	A1 Falsche Population

		31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00279578	
[381]	NCT00281333	The Influence of „Karate“ on Bleeding in Hemophilic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00281333	A2 Falsche Intervention
[382]	NCT00284193	Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00284193	A1 Falsche Population
[383]	NCT00289536	Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289536	A1 Falsche Population
[384]	NCT00306670	Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00306670	A1 Falsche Population
[385]	NCT00323856	Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00323856	A1 Falsche Population
[386]	NCT00324493	Musculoskeletal Function in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00324493	A2 Falsche Intervention
[387]	NCT00331006	Rituximab to Treat Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00331006	A1 Falsche Population
[388]	NCT00340548	Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00340548	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[389]	NCT00344435	Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00344435	A1 Falsche Population
[390]	NCT00364182	Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With	A7 Keine Daten

		Severe Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00364182	
[391]	NCT00375323	Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00375323	A1 Falsche Population
[392]	NCT00484185	Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00484185	A1 Falsche Population
[393]	NCT00515710	LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00515710	A2 Falsche Intervention
[394]	NCT00543439	Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00543439	A1 Falsche Population
[395]	NCT00571584	High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00571584	A2 Falsche Intervention
[396]	NCT00581126	Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581126	A7 Keine Daten
[397]	NCT00581438	Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581438	A5 Falscher Studientyp
[398]	NCT00606060	BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00606060	A2 Falsche Intervention
[399]	NCT00621673	Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00621673	A1 Falsche Population

[400]	NCT00623480	Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00623480	A1 Falsche Population
[401]	NCT00629837	Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00629837	A1 Falsche Population
[402]	NCT00632814	Russian Kogenate Pediatric Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00632814	A1 Falsche Population
[403]	NCT00638001	Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00638001	A2 Falsche Intervention
[404]	NCT00640289	Clinical Trial of Factor XIII (FXIII) Concentrate. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640289	A1 Falsche Population
[405]	NCT00666406	Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666406	A1 Falsche Population
[406]	NCT00697320	Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During „Real-life“ Usage in Germany. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697320	A2 Falsche Intervention
[407]	NCT00697385	The Use of Cyclokapron for Treatment and Management of Women With Bleeding Disorders. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697385	A1 Falsche Population
[408]	NCT00703911	Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00703911	A2 Falsche Intervention
[409]	NCT00707772	Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015.	A2 Falsche

		[Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00707772	Intervention
[410]	NCT00710619	Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710619	A2 Falsche Intervention
[411]	NCT00714415	Registry For Patients Treated With BeneFix In Usual Care Setting In Germany. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00714415	A7 Keine Daten
[412]	NCT00716716	Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716716	A7 Keine Daten
[413]	NCT00717626	Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00717626	A1 Falsche Population
[414]	NCT00749476	Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00749476	A5 Falscher Studientyp
[415]	NCT00759655	Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759655	A1 Falsche Population
[416]	NCT00765726	Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765726	A1 Falsche Population
[417]	NCT00768287	Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768287	A7 Keine Daten
[418]	NCT00797381	Efficacy and Safety of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00797381	A1 Falsche Population
[419]	NCT00798499	A Feasibility Study to Collect Data in Patients With	A5 Falscher Studientyp

		Haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00798499	
[420]	NCT00824798	Gait Evaluation in Haemophiliac Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00824798	A2 Falsche Intervention
[421]	NCT00835068	Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00835068	A2 Falsche Intervention
[422]	NCT00837356	Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837356	A1 Falsche Population
[423]	NCT00839202	Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00839202	A1 Falsche Population
[424]	NCT00840086	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00840086	A2 Falsche Intervention
[425]	NCT00851721	Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851721	A1 Falsche Population
[426]	NCT00853086	Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00853086	A2 Falsche Intervention
[427]	NCT00864552	International PMS Study - KOGENATE Bayer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864552	A1 Falsche Population
[428]	NCT00866606	Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866606	A1 Falsche Population

[429]	NCT00868530	Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868530	A1 Falsche Population
[430]	NCT00874926	EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00874926	A1 Falsche Population
[431]	NCT00879541	Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00879541	A1 Falsche Population
[432]	NCT00882778	PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00882778	A5 Falscher Studientyp
[433]	NCT00884390	Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00884390	A1 Falsche Population
[434]	NCT00895037	Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895037	A1 Falsche Population
[435]	NCT00914459	Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914459	A1 Falsche Population
[436]	NCT00916032	Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916032	A1 Falsche Population
[437]	NCT00922597	Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922597	A1 Falsche Population
[438]	NCT00922792	Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter:	A2 Falsche Intervention

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922792	
[439]	NCT00927992	Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00927992	A5 Falscher Studientyp
[440]	NCT00932555	EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932555	A1 Falsche Population
[441]	NCT00936312	Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936312	A1 Falsche Population
[442]	NCT00936845	Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936845	A1 Falsche Population
[443]	NCT00947193	Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947193	A1 Falsche Population
[444]	NCT00951873	A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951873	A1 Falsche Population
[445]	NCT00952822	Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00952822	A1 Falsche Population
[446]	NCT00956345	Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00956345	A2 Falsche Intervention
[447]	NCT00969319	Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00969319	A1 Falsche Population
[448]	NCT00972296	Comparison of Two Types of Ankle Braces in the	A2 Falsche

		Management of Ankle Pain in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972296	Intervention
[449]	NCT00979238	Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00979238	A2 Falsche Intervention
[450]	NCT00984126	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984126	A2 Falsche Intervention
[451]	NCT00994929	Efficacy and Safety of IL-11 in DDAVP Unresponsive. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00994929	A1 Falsche Population
[452]	NCT00995046	Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00995046	A1 Falsche Population
[453]	NCT01000844	Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000844	A1 Falsche Population
[454]	NCT01027364	Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027364	A7 Keine Daten
[455]	NCT01027377	Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027377	A1 Falsche Population
[456]	NCT01029340	Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01029340	A1 Falsche Population
[457]	NCT01029808	Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016].	A1 Falsche Population

		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01029808	
[458]	NCT01034904	Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034904	A1 Falsche Population
[459]	NCT01053715	Quality of Life Study of Helixate NexGen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01053715	A1 Falsche Population
[460]	NCT01085344	Canadian Hemophilia Prophylaxis Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01085344	A1 Falsche Population
[461]	NCT01090206	Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01090206	A2 Falsche Intervention
[462]	NCT01105546	rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105546	A1 Falsche Population
[463]	NCT01105923	Study of an Intervention to Improve Problem List Accuracy and Use. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105923	A1 Falsche Population
[464]	NCT01138501	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01138501	A1 Falsche Population
[465]	NCT01154231	BeneFIX Drug Use Results Survey [All-Case Surveillance]. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154231	A7 Keine Daten
[466]	NCT01159587	Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159587	A1 Falsche Population
[467]	NCT01178294	Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01178294	A2 Falsche Intervention

[468]	NCT01181128	Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181128	A1 Falsche Population
[469]	NCT01184820	Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01184820	A1 Falsche Population
[470]	NCT01191372	First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01191372	A2 Falsche Intervention
[471]	NCT01205724	Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01205724	A1 Falsche Population
[472]	NCT01217255	Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217255	A2 Falsche Intervention
[473]	NCT01220141	Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01220141	A2 Falsche Intervention
[474]	NCT01228669	Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01228669	A2 Falsche Intervention
[475]	NCT01229007	Study of Biostate® in Children With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01229007	A1 Falsche Population
[476]	NCT01232634	Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232634	A2 Falsche Intervention

[477]	NCT01234545	Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234545	A2 Falsche Intervention
[478]	NCT01238367	A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01238367	A1 Falsche Population
[479]	NCT01261936	Evaluation of Menses in Congenital Bleeding Disorders. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01261936	A1 Falsche Population
[480]	NCT01271868	Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271868	A7 Keine Daten
[481]	NCT01272206	Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272206	A1 Falsche Population
[482]	NCT01285089	Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285089	A2 Falsche Intervention
[483]	NCT01286779	BAX 326 (rFIX) Continuation Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01286779	A7 Keine Daten
[484]	NCT01288391	Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01288391	A2 Falsche Intervention
[485]	NCT01303900	Cardiovascular Disease (CVD) in Haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01303900	A2 Falsche Intervention
[486]	NCT01318707	Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016].	A1 Falsche Population

		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01318707	
[487]	NCT01322620	Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01322620	A2 Falsche Intervention
[488]	NCT01335061	Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01335061	A7 Keine Daten
[489]	NCT01341912	Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341912	A1 Falsche Population
[490]	NCT01361126	A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01361126	A2 Falsche Intervention
[491]	NCT01386268	Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01386268	A1 Falsche Population
[492]	NCT01403740	Turkish Acquired Haemophilia Registry. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01403740	A1 Falsche Population
[493]	NCT01405742	Hemophilia Adult Prophylaxis Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405742	A1 Falsche Population
[494]	NCT01425723	Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425723	A7 Keine Daten
[495]	NCT01434511	Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434511	A2 Falsche Intervention
[496]	NCT01436825	Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A	A1 Falsche Population

		Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436825	
[497]	NCT01439971	A Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of PF-05280602, A Recombinant Factor VIIa Variant (813d), In Adult Subjects With Hemophilia A Or B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01439971	A2 Falsche Intervention
[498]	NCT01440946	Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440946	A7 Keine Daten
[499]	NCT01454739	Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01454739	A1 Falsche Population
[500]	NCT01458106	Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458106	A1 Falsche Population
[501]	NCT01460147	Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01460147	A2 Falsche Intervention
[502]	NCT01467427	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467427	A7 Keine Daten
[503]	NCT01477437	Internet-based Educational Program to Promote Self-Management for Teens With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477437	A2 Falsche Intervention
[504]	NCT01503567	Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01503567	A2 Falsche Intervention

[505]	NCT01505946	Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01505946	A1 Falsche Population
[506]	NCT01510418	Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01510418	A2 Falsche Intervention
[507]	NCT01538160	A Single and Low Dose of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Factor XI Deficiency Undergoing Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01538160	A2 Falsche Intervention
[508]	NCT01541527	Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01541527	A1 Falsche Population
[509]	NCT01555749	Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555749	A1 Falsche Population
[510]	NCT01561391	Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01561391	A2 Falsche Intervention
[511]	NCT01561417	Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01561417	A1 Falsche Population
[512]	NCT01561924	Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01561924	A2 Falsche Intervention
[513]	NCT01562587	Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562587	A2 Falsche Intervention

[514]	NCT01563471	Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563471	A1 Falsche Population
[515]	NCT01568580	Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568580	A1 Falsche Population
[516]	NCT01571934	Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01571934	A1 Falsche Population
[517]	NCT01579903	Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579903	A1 Falsche Population
[518]	NCT01579955	Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579955	A2 Falsche Intervention
[519]	NCT01579968	Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579968	A2 Falsche Intervention
[520]	NCT01580293	A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01580293	A1 Falsche Population
[521]	NCT01586936	Non-Interventional Study of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01586936	A2 Falsche Intervention
[522]	NCT01589848	Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01589848	A1 Falsche Population
[523]	NCT01599819	BAX 855 Dose-Escalation Safety Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599819	A1 Falsche Population

		<u>CT01599819</u>	
[524]	NCT01619046	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619046	A1 Falsche Population
[525]	NCT01620801	Hemophilia B Gene Therapy - Spark. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620801	A2 Falsche Intervention
[526]	NCT01623960	Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623960	A2 Falsche Intervention
[527]	NCT01626105	Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626105	A1 Falsche Population
[528]	NCT01631942	A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631942	A1 Falsche Population
[529]	NCT01652027	Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652027	A1 Falsche Population
[530]	NCT01653639	Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01653639	A1 Falsche Population
[531]	NCT01675739	Effectiveness of Fixed PC Interval Using SMS for Afternoon Colonoscopy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01675739	A1 Falsche Population
[532]	NCT01687608	Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01687608	A2 Falsche Intervention
[533]	NCT01692925	Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A. ICTRP. 2015.	A1 Falsche Population

		[Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01692925	
[534]	NCT01704521	Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704521	A2 Falsche Intervention
[535]	NCT01708564	A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708564	A2 Falsche Intervention
[536]	NCT01712438	Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712438	A1 Falsche Population
[537]	NCT01731600	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01731600	A1 Falsche Population
[538]	NCT01736475	Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01736475	A1 Falsche Population
[539]	NCT01748201	Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01748201	A2 Falsche Intervention
[540]	NCT01757405	Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757405	A2 Falsche Intervention
[541]	NCT01775618	Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775618	A1 Falsche Population
[542]	NCT01790828	Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790828	A1 Falsche Population

[543]	NCT01808911	Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CREHA Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808911	A1 Falsche Population
[544]	NCT01810666	Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01810666	A1 Falsche Population
[545]	NCT01811875	Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811875	A1 Falsche Population
[546]	NCT01817868	Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817868	A1 Falsche Population
[547]	NCT01830712	A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830712	A2 Falsche Intervention
[548]	NCT01856751	Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01856751	A1 Falsche Population
[549]	NCT01863758	Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863758	A1 Falsche Population
[550]	NCT01913405	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913405	A1 Falsche Population
[551]	NCT01921855	Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter:	A2 Falsche Intervention

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921855	
[552]	NCT01945593	Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945593	A1 Falsche Population
[553]	NCT01949792	A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949792	A2 Falsche Intervention
[554]	NCT01959555	Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959555	A2 Falsche Intervention
[555]	NCT01959919	Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959919	A2 Falsche Intervention
[556]	NCT01968655	Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968655	A1 Falsche Population
[557]	NCT01988532	Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988532	A2 Falsche Intervention
[558]	NCT01992549	Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01992549	A1 Falsche Population
[559]	NCT02018393	Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02018393	A1 Falsche Population
[560]	NCT02020369	A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter:	A2 Falsche Intervention

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020369	
[561]	NCT02027779	Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027779	A1 Falsche Population
[562]	NCT02035384	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02035384	A1 Falsche Population
[563]	NCT02035605	A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02035605	A2 Falsche Intervention
[564]	NCT02048111	Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048111	A7 Keine Daten
[565]	NCT02049099	A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02049099	A2 Falsche Intervention
[566]	NCT02060305	Intra-articular Bevacizumab for Recurrent Hemarthroses at Target Joints With Chronic Hemophilic Synovitis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060305	A2 Falsche Intervention
[567]	NCT02061033	Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02061033	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[568]	NCT02061072	Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02061072	A5 Falscher Studientyp
[569]	NCT02078427	ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078427	A1 Falsche Population

[570]	NCT02084810	Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven® in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02084810	A1 Falsche Population
[571]	NCT02093065	Platelet Function in Patients With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093065	A1 Falsche Population
[572]	NCT02093741	ADVATE 2 ml Post-Authorization Safety Surveillance (PASS). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093741	A1 Falsche Population
[573]	NCT02108132	Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02108132	A2 Falsche Intervention
[574]	NCT02116855	Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02116855	A1 Falsche Population
[575]	NCT02141074	Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141074	A7 Keine Daten
[576]	NCT02165462	Study About of Proprioceptive in Patients With Haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02165462	A2 Falsche Intervention
[577]	NCT02165592	Assessment of Proprioceptive and Functional Characteristics in Patients With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02165592	A2 Falsche Intervention
[578]	NCT02170402	China ADVATE PTP Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170402	A1 Falsche Population
[579]	NCT02190149	Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02190149	A7 Keine Daten

[580]	NCT02191436	Adherence to Treatment in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191436	A2 Falsche Intervention
[581]	NCT02196207	Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02196207	A1 Falsche Population
[582]	NCT02197611	Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197611	A2 Falsche Intervention
[583]	NCT02198014	Manual Therapy in Haemophilic Arthropathy of the Knee. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02198014	A2 Falsche Intervention
[584]	NCT02198040	Physiotherapy in the Haemophilic Arthropathy of the Elbow. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02198040	A2 Falsche Intervention
[585]	NCT02198430	Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02198430	A2 Falsche Intervention
[586]	NCT02199639	Transcultural Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophili. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199639	A7 Keine Daten
[587]	NCT02199717	An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199717	A2 Falsche Intervention
[588]	NCT02207218	To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207218	A2 Falsche Intervention
[589]	NCT02207894	A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207894	A1 Falsche Population

[590]	NCT02213250	An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213250	A7 Keine Daten
[591]	NCT02225483	Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225483	A1 Falsche Population
[592]	NCT02229331	Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229331	A2 Falsche Intervention
[593]	NCT02231944	An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231944	A7 Keine Daten
[594]	NCT02241694	To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02241694	A2 Falsche Intervention
[595]	NCT02246868	An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246868	A1 Falsche Population
[596]	NCT02246894	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246894	A1 Falsche Population
[597]	NCT02250482	An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250482	A1 Falsche Population
[598]	NCT02250560	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter:	A7 Keine Daten

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250560	
[599]	NCT02250573	An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250573	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[600]	NCT02253693	Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02253693	A1 Falsche Population
[601]	NCT02256917	Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256917	A1 Falsche Population
[602]	NCT02263066	Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rF? Contained Regular Prophylaxis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263066	A1 Falsche Population
[603]	NCT02263456	A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263456	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[604]	NCT02263469	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263469	A7 Keine Daten
[605]	NCT02279199	Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2™. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279199	A2 Falsche Intervention
[606]	NCT02280265	Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280265	A1 Falsche Population
[607]	NCT02282410	Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282410	A1 Falsche Population

		<u>CT02282410</u>	
[608]	NCT02284789	Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284789	A1 Falsche Population
[609]	NCT02300519	Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300519	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[610]	NCT02306694	Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306694	A1 Falsche Population
[611]	NCT02319070	2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319070	A1 Falsche Population
[612]	NCT02324517	Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324517	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[613]	NCT02336178	Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336178	A7 Keine Daten
[614]	NCT02362581	Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362581	A1 Falsche Population
[615]	NCT02389205	The Effect of Functional Activities and Balance Ability With Taping in Subjects of Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389205	A2 Falsche Intervention
[616]	NCT02392156	Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156	A1 Falsche Population
[617]	NCT02396342	Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02396342	A2 Falsche Intervention

		31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02396342	
[618]	NCT02396862	Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02396862	A1 Falsche Population
[619]	NCT02402829	A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402829	A5 Falscher Studientyp
[620]	NCT02418793	A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418793	A2 Falsche Intervention
[621]	NCT02433782	Myofascial Therapy in Patients With Hemophilic Arthropathy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433782	A2 Falsche Intervention
[622]	NCT02439710	Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences - Phase 2. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439710	A2 Falsche Intervention
[623]	NCT02448680	A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients From =6 Months Old to <12 Years Old With Inhibitors to Factor VIII or IX. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448680	A2 Falsche Intervention
[624]	NCT02453542	Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453542	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[625]	NCT02461992	Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461992	A1 Falsche Population
[626]	NCT02476942	A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With	A1 Falsche Population

		Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors Treated With Standard-of-Care Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476942	
[627]	NCT02479087	Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02479087	A1 Falsche Population
[628]	NCT02483208	Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02483208	A1 Falsche Population
[629]	NCT02484092	A Gene Therapy Study for Hemophilia B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02484092	A2 Falsche Intervention
[630]	NCT02490787	Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02490787	A1 Falsche Population
[631]	NCT02492984	PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492984	A1 Falsche Population
[632]	NCT02502149	Pharmacokinetics and Safety of rFVIIIc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502149	A1 Falsche Population
[633]	NCT02502409	Natural History Study of Factor IX Treatment and Complications. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502409	A2 Falsche Intervention
[634]	NCT02506023	Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506023	A1 Falsche Population
[635]	NCT02512211	Validation of Questionnaires HAL and HEP. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512211	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[636]	NCT02512250	Swiss Hemophilia Registry. ICTRP. 2015.	A2 Falsche

		[Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512250	Intervention
[637]	NCT02528968	National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528968	A1 Falsche Population
[638]	NCT02540187	Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02540187	A5 Falscher Studientyp
[639]	NCT02541942	Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541942	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
[640]	NCT02546622	ATHN 2: Factor Switching Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546622	A7 Keine Daten
[641]	NCT02548143	A Study of the Safety and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) LR769 for the Prevention of Excessive Bleeding in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX Undergoing Elective Surgery or Other Invasive Procedure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02548143	A2 Falsche Intervention
[642]	NCT02554526	Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554526	A1 Falsche Population
[643]	NCT02554773	An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554773	A2 Falsche Intervention
[644]	NCT02568202	Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568202	A5 Falscher Studientyp
[645]	NCT02569359	Efficacy and Safety of Shea Nut Oil in Hemophilic Arthropathy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]	A2 Falsche Intervention

		31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569359	
[646]	NCT02571569	A Single Escalating Dose Study of BAY 1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571569	A2 Falsche Intervention
[647]	NCT02581735	Effectiveness of the uPatient Platform in Prophylactic Treatment in Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581735	A1 Falsche Population
[648]	NCT02581969	Extension at 10 Years of the: „Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A.“. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581969	A1 Falsche Population
[649]	NCT02582060	Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582060	A1 Falsche Population
[650]	NCT02582450	Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582450	A2 Falsche Intervention
[651]	NCT02585635	Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02585635	A2 Falsche Intervention
[652]	NCT02585960	BAX 855 PK-Guided Dosing. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02585960	A7 Keine Daten
[653]	NCT02586012	Weight-based Dosing in Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586012	A1 Falsche Population
[654]	NCT02601170	Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601170	A2 Falsche Intervention
[655]	NCT02610127	Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation	A1 Falsche Population

		of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610127	
[656]	NCT02615691	BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02615691	A7 Keine Daten
[657]	NCT02618915	Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02618915	A7 Keine Daten
[658]	NCT02622646	Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02622646	A1 Falsche Population
[659]	NCT02634424	PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634424	A1 Falsche Population
[660]	NCT02634723	Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634723	A1 Falsche Population
[661]	NCT02634918	Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634918	A1 Falsche Population
[662]	NCT02674997	GAS-Hem Feasibility Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02674997	A1 Falsche Population
[663]	NCT02695160	Ascending Dose Study of Genome Editing by the Zinc Finger Protein (ZFP) Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695160	A2 Falsche Intervention
[664]	NCT02697370	Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697370	A1 Falsche Population
[665]	NTR2543	Optimisation of home treatment in hemophilia; Effects	A2 Falsche

		on compliance and quality of life after intervention by a trained hemophilia nurse. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2543	Intervention
[666]	NTR2686	Home treatment for haemophilia patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2686	A2 Falsche Intervention
[667]	NTR3098	Stop study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3098	A1 Falsche Population
[668]	NTR4561	Measurement of gait variability in patients with and without hemophilic arthropathy; MOVE study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4561	A2 Falsche Intervention
[669]	NTR4754	De waarde van echo en MRI bij de evaluatie van gewrichtsschade bij hemofilie. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4754	A2 Falsche Intervention
[670]	NTR5274	Hemophilia and Atherosclerotic Plaque Imaging: an exploratory study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5274	A1 Falsche Population
[671]	NTR5284	Medial arterial calcification in patients with haemophilia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5284	A7 Keine Daten
[672]	NTR5438	MRI vessel wall characteristics of peripheral arteries and arterial stiffness in hemophilia patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5438	A2 Falsche Intervention
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-9)
[673]	2004-002648-88	In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX). PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp

[674]	2005-005246-40	A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in Subjects with Severe Hemophilia B.. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten
[675]	2009-014295-21	B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten
[676]	2010-018477-38	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
[677]	2010-022726-33	BAX 326 (recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level <= 2%) Hemophilia B - A Continuation Study. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten
[678]	2010-023069-24	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 Abbreviated title: paradigm TM 2. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten
[679]	2010-023070-40	An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B . PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten
[680]	2010-023072-17	Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B . PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten

[681]	2011-000826-31	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten
[682]	2011-002415-28	A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
[683]	2011-003075-11	An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B.. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten
[684]	2011-006032-23	A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten
[685]	2013-003629-27	An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 31.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Keine Daten

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 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 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_2004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit der intravenösen Infusion von Albutrepenonacog alfa in Patienten mit schwerer Hämophilie B. Bezüglich der Sicherheit wurden UE, Laborwerte sowie die Entwicklung von Inhibitoren und Antikörpern als relevant erachtet. Sekundäre Fragestellungen betreffen die PK Untersuchung und die Vermeidung von Blutungen während prophylaktischer Therapie.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multizentrische, offene, Phase-I/II-Studie mit zwei Behandlungsarmen (Prophylaxe und reine Bedarfsbehandlung) <u>Studienablauf:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode ≤30 Tage: Überprüfung der Einschlusskriterien • PK-Phase 7-14 Tage: Messung der FIX-Aktivität im Plasma nach Gabe einer Dosis Albutrepenonacog alfa • Behandlungsphase ≥20 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> – <u>Prophylaxe-Arm:</u> Prophylaxe alle 7 Tage (sofern notwendig während der Prophylaxe zusätzlich Bedarfsbehandlung von Blutungen) – <u>Bedarfsbehandlungs-Arm:</u> Bedarfsbehandlung von Blutungen (Kein vorgegebenes Zuteilungsverhältnis)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - männliche Patienten 12-65 Jahre - schwere Hämophilie B (FIX Aktivität ≤2%) - mindestens 150 vorangegangene ED gegenüber anderen FIX-Produkten - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern und/oder Antikörpern gegen FIX-Produkte, keine Bildung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern</p> <ul style="list-style-type: none"> - unterzeichnete Einverständniserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Produkte oder Hamsterproteine - andere bekannte angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer FIX-Mangel - derzeit keine Behandlung mit intravenös verabreichten immunmodulierenden Medikamenten - Thrombozytenzahl <100.000/μl bei Screening - HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl <200/mm³ - Konzentration an AST oder ALT >5× Obergrenze des Normalbereichs - Serumkreatinin >2× Obergrenze des Normalbereichs - bestätigte Thrombose innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Studienvisite - Lebensgefährdende Blutungsperiode oder größere Operation innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Studienvisite - Anwendung jedweder Prüfmedikation außer FIX-Produkten innerhalb 4 Wochen vor erster Gabe von Albutrepenonacog alfa - entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten - Patienten, die unter derzeitiger Bedarfsbehandlung weniger als 12 bzw. 6 behandlungsbedürftige Blutungsepisoden innerhalb der letzten 6 bzw. 3 Monate aufwiesen - geplanter größerer chirurgischer Eingriff während des Studienzeitraums - mutmaßliches Unvermögen (z. B. sprachlich oder psychisch) oder Unwille an der Studie mitzuwirken oder mangelnde Kooperation in der Vergangenheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt in Bulgarien und Israel.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Prophylaxe:</u> Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7 Tage bei einer Dosis von 15-35 I.E./kg Körpergewicht (oder nach Einschätzung des Prüfarztes). Eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>1\%$ zu erhalten.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u> Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen. Die Dosis wurde basierend auf dem PK-Profil des Patienten gemäß den Richtlinien der WFH oder lokalen Standards berechnet und betrug ≥ 25 I.E./kg Körpergewicht. Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p> <p><u>Pharmakokinetische Untersuchung:</u> Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 25 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p>
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von therapieassoziierten UE während der Studie • Auftreten von Hemmkörpern gegen FIX • Auftreten von Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-t}, $t_{1/2}$, IR (Zeitfenster: 30 Minuten), Clearance • Anzahl der Blutungsepisoden bei Patienten mit Prophylaxe in der Per-Protocol Population
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	Bis zu 22 Patienten geplant; 17 Patienten eingeschlossen.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Fallzahlplanung zur statistischen Absicherung der Ergebnisse
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war als offene Studie geplant. a) - c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Zielkriterien wurden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben. Es erfolgten separate Auswertungen für die beiden Studienarme.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es erfolgten separate Auswertungen für die beiden Studienarme.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Von 17 eingeschlossenen Patienten schlossen 15 Patienten die Studie wie geplant ab. a) Nicht zutreffend b) 17 Patienten c) 17 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zwei Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, um an einer weiteren Studie mit Albutrepenonacog alfa teilzunehmen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Die Studie dauerte vom 17.07.2011 bis 27.06.2012.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	Im Prophylaxe-Arm war betrug die Beobachtungszeit ca. 9-11 Monate, im Bedarfsbehandlungs-Arm ca. 4-6 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; PK: Pharmakokinetik; t _{1/2} : Halbwertszeit; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFH: <i>World Federation of Hemophilia</i>		

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

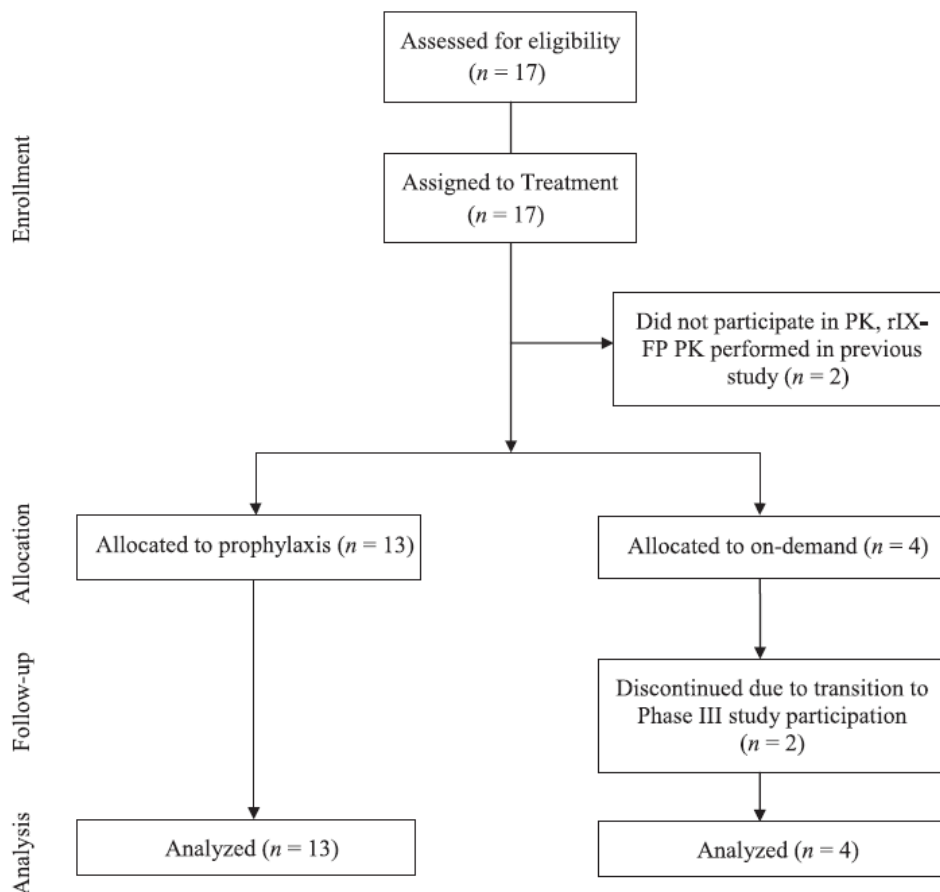


Abbildung 14: Flussdiagramm für Studie CSL654_2004

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa hinsichtlich der Prophylaxe von Blutungen und die Sicherheit von Albutrepenonacog alfa in Bezug auf die Bildung von Hemmkörpern gegen FIX in Patienten mit schwerer Hämophilie B.</p> <p>Sekundäre Fragestellungen betrafen die Untersuchung der PK und das Sicherheitsprofil von Albutrepenonacog alfa, das klinische Ansprechen auf Albutrepenonacog alfa bei der Behandlung von Blutungsepisoden in Patienten mit schwerer Hämophilie B und die Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa in der chirurgischen Prophylaxe im Rahmen einer chirurgischen Substudie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Prospektive, multizentrische, offene, Phase-II/III-Studie mit zwei Behandlungsarmen (prophylaktische Behandlung und reine Bedarfsbehandlung)</p> <p><u>Studienablauf:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode ≤ 1 Monat • PK-Phase <14 Tage • Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> – <u>Arm 1:</u> Prophylaxe alle 7 Tage (≥ 26-30 Wochen) gefolgt von Prophylaxe alle 7, 10 oder 14 Tage (≥ 30 Wochen/50 ED) (sofern notwendig während der Prophylaxe zusätzlich Bedarfsbehandlung von Blutungen) – <u>Arm 2:</u> Bedarfsbehandlung (26 Wochen) gefolgt von Prophylaxe alle 7 Tage (~26 Wochen) <p>Die Zuteilung in die Behandlungsarme erfolgte bei Patienten, die zuvor nicht an einer anderen Studie mit Albutrepenonacog alfa teilgenommen hatten, entsprechend ihrer vorangegangenen Therapie. Patienten, die bereits an einer Studie mit Albutrepenonacog alfa teilgenommen hatten, erhielten prophylaktische Behandlung.</p> <p>Patienten mit einem geplanten chirurgischen Eingriff konnten an einer diesbezüglichen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Substudie teilnehmen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden / Patienten	Patienten mit schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$), mindestens 12 Jahre alt, mit mindestens 150 vorangegangenen ED gegenüber einem anderen FIX-Produkt.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - männliche Patienten 12-65 Jahre - schwere Hämophilie B (FIX Aktivität $\leq 2\%$) - mindestens 150 vorangegangenen ED gegenüber anderen FIX-Produkten - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern und/oder Antikörpern gegen FIX-Produkte, keine Bildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern - unterzeichnete Einverständniserklärung <p>Patienten im Bedarfsbehandlungs-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mindestens zwei spontane Blutungen in den vorhergegangenen 3-6 Monaten - Bereitschaft auf eine prophylaktische Behandlung zu wechseln. <p>Um in die chirurgische Substudie eingeschlossen zu werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Notwendigkeit für geplanten chirurgischen Eingriff - Bereitschaft an der Substudie teilzunehmen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Produkte oder Hamsterproteine - bekannte andere angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung - derzeit (zu Studienbeginn) keine Behandlung mit intravenös verabreichten immunmodulierenden Arzneimitteln - Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ bei Screening - HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl $< 200/\text{mm}^3$ - Konzentration an AST oder ALT $> 5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs - Serumkreatinin $> 2 \times$ Obergrenze des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Normalbereichs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Studienvisite - lebensgefährdende Blutungsperiode oder größere Operation innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation - Anwendung einer Prüfmedikation außer Albutrepenonacog alfa innerhalb 4 Wochen vor der ersten Gabe von Albutrepenonacog alfa im Rahmen der Studie - nicht-Hämophilie-bedingte entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten - mutmaßliches Unvermögen (z. B. sprachlich oder psychisch) oder Unwille an der Studie mitzuwirken oder mangelnde Kooperation in der Vergangenheit <p>Patienten im Bedarfsbehandlungsarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktive Synovitis - routinemäßige Behandlung vor körperlicher Aktivität als präventive Maßnahme häufiger als zweimal monatlich
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Russland, Spanien, Tschechische Republik
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Prophylaxe:</u> Albutrepenonacog alfa intravenös während der ersten Hälfte der Studie alle 7 Tage bei einer Dosis von 35-50 I.E./kg Körpergewicht; während der zweiten Hälfte der Studie war eine niedrigere Behandlungsfrequenz (alle 10 Tage oder 14 Tage) bei einer Dosis von 75 I.E./kg Körpergewicht möglich. Bei einer Behandlungsfrequenz von 7 Tagen war eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht möglich, um eine FIX-Aktivität $>1\%$ zu erhalten.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u> Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen. Die Dosis sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde gemäß den Richtlinien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der WFH und basierend auf dem PK-Profil des Patienten berechnet. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p> <p><u>Pharmakokinetische Untersuchung:</u></p> <p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 25, 50 oder 75 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p>
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Spontanblutungsrate im Bedarfsbehandlungsarm • Bildung von FIX-Antikörpern <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von therapieassoziierten UE während der Studie • Auftreten von Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa • Anzahl der notwendigen Infusionen zum Erreichen der Hämostase • Klinische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden gemäß der Einschätzung des Prüfarztes auf einer Ordinalskala • Verbrauch von Albutrepenonacog alfa pro Monat während der Prophylaxe • IR nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa • $t_{1/2}$ einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa • AUC_{0-t} einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa • Clearance einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa • Annualisierte Spontanblutungsrate bei Patienten in Arm 1, die auf ein anderes Regime wechselten • Klinische hämostatische Wirksamkeit bei der chirurgischen Prophylaxe gemäß der Einschätzung des Prüfarztes/Operateurs auf einer Ordinalskala

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	63 Patienten, davon 40 Patienten mit prophylaktischer Behandlung und 23 Patienten mit reiner Bedarfsbehandlung.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Arm 1 (Prophylaxe):</u> Es wurde angestrebt mindestens 35 Patienten zu rekrutieren, um in der Studie insgesamt mehr als 50 Patienten beobachten zu können. Die angestrebte Anzahl von mindestens 50 Patienten basierte auf einer Empfehlung der Behörden, um auszuschließen zu können, dass mehr als 1/50 Patienten Hemmkörper gegen das Produkt zeigte.</p> <p><u>Arm 2 (Bedarfsbehandlung):</u> Die Fallzahl im Bedarfsbehandlungsarm wurde berechnet, um eine Überlegenheit der prophylaktischen Therapie gegenüber reiner Bedarfsbehandlung bezüglich der annualisierten Spontanblutungsrate zeigen zu können. Annahmen hierzu waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wahrscheinlichkeit für den einseitigen Fehler erster Art von <0,025 - Wahrscheinlichkeit für den Fehler zweiter Art von <0,05 - Verhältnis der annualisierten Spontanblutungsrate in der Prophylaxe vs. in der Bedarfsbehandlung von 0,25 - Variationskoeffizient des Verhältnisses von 1,2 <p>Aus diesen Annahmen ergab sich eine Fallzahl von mindestens 21 Patienten. Angestrebt waren 25 Patienten, um wenigstens 21 auswertbare Fälle zu erhalten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) - c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde zunächst ein Test bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Hemmkörpern durchgeführt. Bei einer Obergrenze von $\geq 10,65\%$ des 97,5% Konfidenzintervalls für das Risiko Hemmkörper zu entwickeln galt das Studienziel als verfehlt. Andernfalls folgte ein Test für die Überlegenheit der prophylaktischen Behandlung gegenüber der reinen Bedarfsbehandlung bezüglich der annualisierten Spontanblutungsrate. Gemäß der Nullhypothese war das Verhältnis der Blutungsraten $\geq 0,5$ bei einem Fehler erster Art von $\alpha < 0,025$ (einseitig). Bei allen weiteren Analysen erfolgte keine Korrektur für Multiplizität. Die Zielkriterien wurden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben, ggf. inkl. 95%-Konfidenzintervallen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es erfolgte eine separate Auswertung für die verschiedenen Studienarme und Behandlungsregime.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend, 69 Patienten unterzeichneten die Einverständniserklärung und wurden bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. b) 63 Patienten c) 63 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	In beiden Behandlungsarmen wurden alle eingeschlossenen Patienten für die Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	der Sicherheit und Wirksamkeit berücksichtigt. Insgesamt brachen acht Patienten die Studie vorzeitig ab: <ul style="list-style-type: none"> – Lost-To-Follow-up (N=3) – UE (N=2) – Rückzug der Einverständniserklärung (N=2) – Protokollverletzung (N=1) Für den Vergleich der Bedarfsbehandlung mit der prophylaktischen Behandlung konnten 19 der 23 Patienten im Bedarfsbehandlungsarm analysiert werden.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 16.01.2013 bis 05.10.2014. Im Prophylaxe-Arm betrug die Beobachtungszeit im Median ca. 20 Monate (Spanne: 1-28) und im Bedarfsbehandlungs-Arm ca. 14 Monaten (Spanne: 4-24).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; PK: Pharmakokinetik; t _{1/2} : Halbwertszeit; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFH: <i>World Federation of Hemophilia</i>		

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

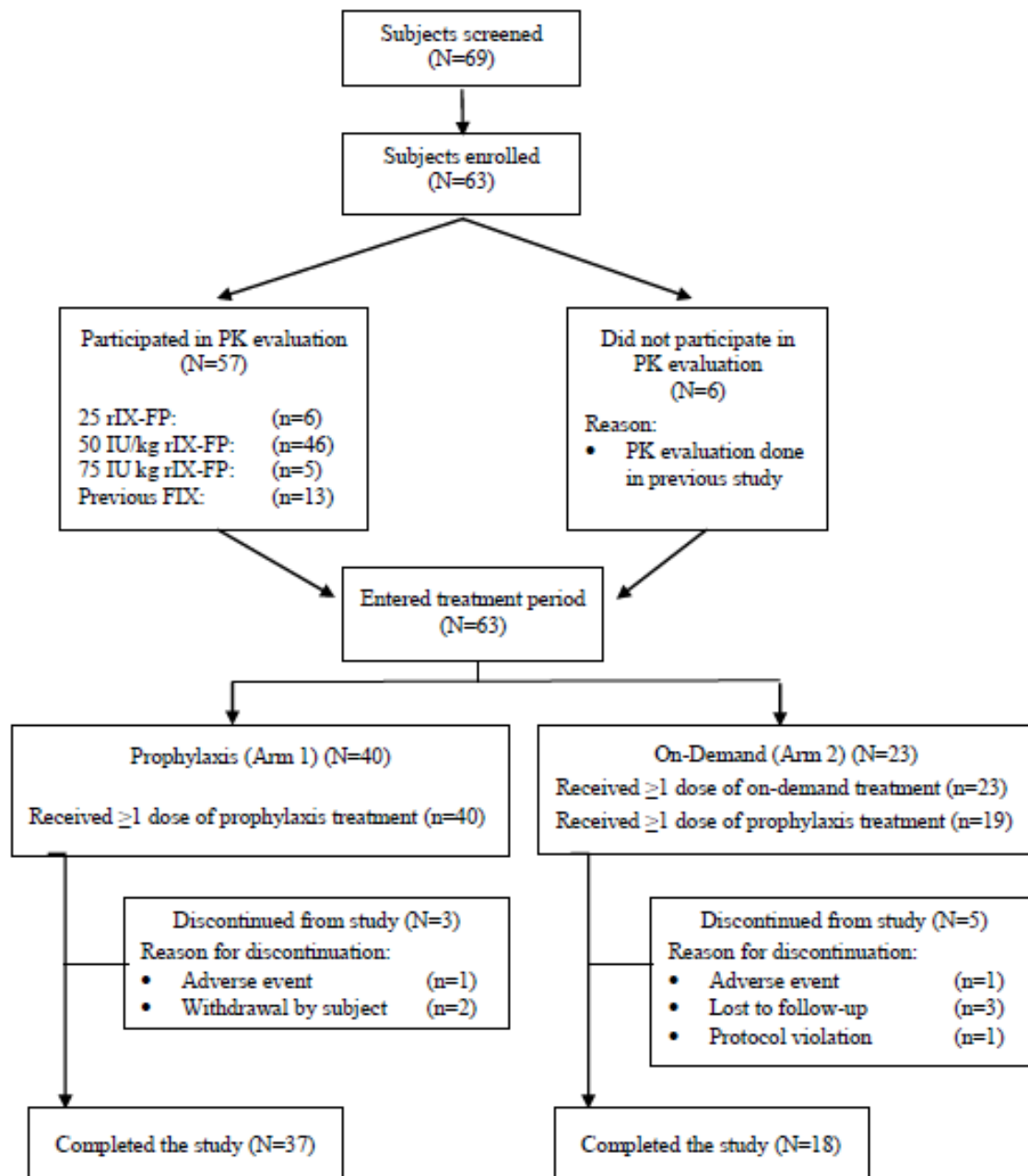


Abbildung 15: Flussdiagramm für Studie CSL654_3001

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primären Ziele der Studien waren die Untersuchung der PK einer einzelnen Dosis Albutrepenonacog alfa und die Untersuchung der Sicherheit von Albutrepenonacog alfa in Bezug auf die Bildung von Hemmkörpern gegen FIX in Patienten mit schwerer Hämophilie B. Sekundäre Fragestellungen betrafen die Untersuchung der Sicherheit auf Basis von UE und Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa sowie das klinische Ansprechen auf Albutrepenonacog alfa bei der Prophylaxe und der Behandlung von Blutungsereignissen.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multizentrische, offene, Phase-III-Studie mit einem Behandlungsarm. <u>Studienverlauf:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode <1 Monat • PK-Phase ≤14 Tage • Behandlungsphase ~11 Monate: Prophylaxe alle 7 Tage (sofern notwendig während der Prophylaxe zusätzlich Bedarfsbehandlung von Blutungen)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden / Patienten	Kinder <12 Jahre mit schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤2%), mit mindestens 150 vorangegangenen ED (Kinder >6 Jahre) bzw. mindesten 50 vorangegangenen ED (Kinder ≤6 Jahre) gegenüber einem anderen FIX-Produkt.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - männliche Patienten <12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥10 kg - schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤2%) - prophylaktische Therapie mit FIX-Produkten bei Einschluss mit ≥150 vorangegangenen ED (Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren) bzw. mit 50 vorangegangenen ED (Kinder <6 Jahren) - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern und/oder Antikörpern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegen FIX-Produkte, keine Bildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern</p> <ul style="list-style-type: none"> - unterzeichnete Einverständniserklärung - Fähigkeit des Patienten oder des Betreuers Blutungsepisoden zu beurteilen und die Behandlung mittels eines elektronischen Tagebuchs zu dokumentieren <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Produkte oder Hamsterproteine - andere bekannte angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer FIX-Mangel - derzeit (zu Studienbeginn) keine Behandlung mit intravenös verabreichten immunmodulierenden Arzneimitteln - Thrombozytenzahl <100.000/μl bei Screening - HIV-positive Patienten mit CD4-Zellzahl <200/mm³ - Konzentration an AST oder ALT >5× Obergrenze des Normalbereichs - Serumkreatinin >2× Obergrenze des Normalbereichs - lebensgefährdende Blutungsperiode oder größere Operation innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation - bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation - geplanter größerer chirurgischer Eingriff im Studienzeitraum - Anwendung einer Prüfmedikation außer Albutrepenonacog alfa innerhalb 4 Wochen vor der ersten Gabe von Albutrepenonacog alfa im Rahmen der Studie - vorherige Teilnahme an einer Studie mit einem anderen FIX-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit - nicht-Hämophilie-bedingte entzündliche Gelenkerkrankung oder andere medizinische Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnten - mutmaßliches Unvermögen des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten oder seines Betreuers (z. B. sprachlich oder psychisch), Unwille an der Studie mitzuwirken oder mangelnde Kooperation in der Vergangenheit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Russland, Spanien und der Tschechischen Republik
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Prophylaxe:</u> Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7 Tage bei einer Dosis von 35-50 I.E./kg Körpergewicht Die Auswahl der Dosis basierte auf dem PK-Profil des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaigen Erfahrungen aus vorherigen Studien, seinem Blutungsphänotyp sowie seinem physischen Aktivitätsniveau. Eine Dosisanpassung bis ≤ 75 I.E./kg Körpergewicht war möglich, um eine FIX-Aktivität $>3-5\%$ zu erhalten.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u> Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen. Die Dosis sollte 35-50 I.E./kg Körpergewicht betragen und wurde anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis, etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien, sowie ggf. der Richtlinien der WFH bestimmt. Eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E./kg Körpergewicht war erlaubt. Nach Erreichen der Hämostase waren weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich (davor sollte eine Bestimmung der FIX-Aktivität erfolgen).</p> <p><u>Pharmakokinetische Untersuchung:</u> Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p>
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - IR nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa - $t_{1/2}$ einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa - AUC_{0-t} nach einer Infusion von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clearance nach einer Infusion von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa - Anzahl der Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit von therapieassoziierten UE - Anzahl der Patienten mit Antikörpern gegen Albutrepenonacog alfa - Faktorverbrauch in Bezug auf einen Monat, auf eine Jahr und auf eine Blutungsepisode - Anteil der Blutungen, die mit einer, zwei oder mehr Infusionen Albutrepenonacog alfa behandelt werden mussten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl richtete sich nach den Empfehlungen der EMA mindestens 10 Kinder <6 Jahren und mindestens 10 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren einzuschließen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Es handelt sich um eine offene Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) - c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Zielkriterien wurden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben, ggf. inkl. 95% Konfidenzintervalle. Es erfolgte eine separate Auswertung in zwei Altersgruppen (Kinder <6 und Kinder ≥6).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es erfolgten eine separate Auswertung in zwei Altersgruppen (Kinder <6 und Kinder ≥6).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es nahmen 29 Patienten am Screening für die Studie teil. a) nicht zutreffend b) 27 (12 Kinder <6 Jahre, 15 Kinder ≥6 Jahre) c) 27
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, beendeten diese auch wie geplant.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 16.01.2013 bis 05.10.2014. Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug im Median 13 Monate (Spanne: 9-18).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC _{0-t} : Fläche unter der Kurve bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration; ED: Expositionstage; EMA: <i>European Medicines Agency</i> ; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; IR: Wiederfindungsrate; PK: Pharmakokinetik; t _{1/2} : Halbwertszeit; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFH: <i>World Federation of Hemophilia</i>		

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

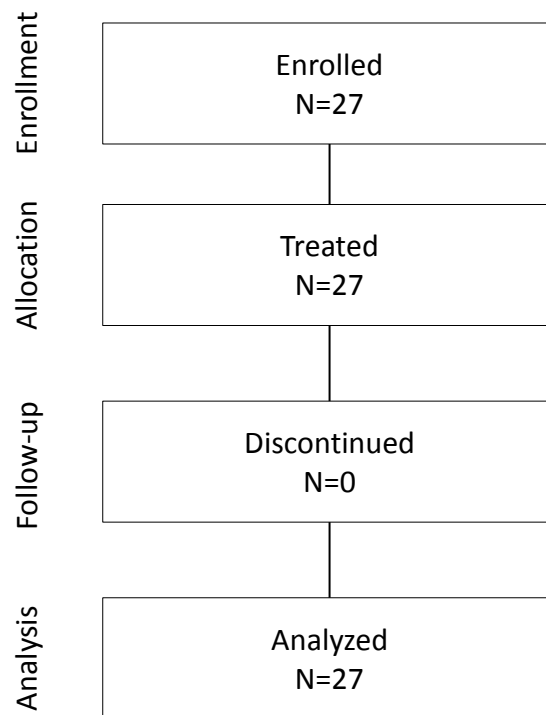


Abbildung 16: Flussdiagramm für Studie CSL654_3002

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL654_3003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studien ist die Untersuchung der Sicherheit von Albutrepenonacog alfa, basierend auf dem Auftreten von Hemmkörpern gegen FIX in Patienten mit schwerer Hämophilie B, einschließlich nicht-vorbehandelter Patienten. Sekundäre Fragestellungen betreffen die Untersuchung der Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa bei verschiedenen Applikationsfrequenzen, den Vergleich von zwei verschiedenen Applikationsfrequenzen mit reiner Bedarfsbehandlung, eine weitergehende Untersuchung der Sicherheit sowie die Untersuchung der Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa in Arm 4 (nicht-vorbehandelte Patienten).
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, multizentrische, Phase-IIIb-Studie mit vier Behandlungsarmen:</p> <p><u>Arm 1 (Patienten aus vorherigen Studien mit Albutrepenonacog alfa, außer Arm 2 von Studie CSL654_3001):</u> Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 7, 10, 14 oder 21 Tage*</p> <p><u>Arm 2 (Patienten aus Arm 2 von Studie CSL654_3001):</u> Albutrepenonacog alfa als Prophylaxe alle 7 Tage (Patienten mit <26 Wochen Prophylaxe in Studie CSL654_3002) oder alle 14 Tage (Patienten mit ≥26 Wochen Prophylaxe in Studie CSL654_3001) jeweils für 6 Monate, gefolgt von Prophylaxe alle 7, 10, 14 oder 21 Tage*</p> <p><u>Arm 3 (Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen):</u> Albutrepenonacog alfa als Prophylaxe alle 7 Tage für 6 Monate, gefolgt von Prophylaxe alle 7, 10, 14 oder 21 Tage*</p> <p><u>Arm 4 (nicht-vorbehandelte Patienten):</u> Albutrepenonacog alfa als Prophylaxe alle 7 Tage oder als reine Bedarfsbehandlung für 1 Jahr, gefolgt von Prophylaxe alle 7 Tage*</p> <p>*Insgesamt beträgt die geplante Behandlungsdauer pro Patient in allen Studienarmen ca. 3 Jahre.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Bisher keine
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Alle Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - unterzeichnete Einverständniserklärung <p>Arm 1 und Arm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abgeschlossene Teilnahme an einer vorhergehenden Studie mit Albutrepenonacog alfa von CSL Behring <p>Alle Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fähigkeit des Patienten oder des Betreuers Blutungsepisoden zu beurteilen und die Behandlung mittels eines elektronischen Tagebuchs zu dokumentieren <p>Arm 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplanter chirurgischer Eingriff innerhalb von 8 Wochen nach der ersten Infusion mit Albutrepenonacog alfa - Bisher keine Teilnahme an einer Studie mit Albutrepenonacog alfa - Männliche Patienten, 12-70 Jahre - schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$) - ≥ 150 vorangegangene ED gegenüber anderen FIX-Produkten - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern und/oder Antikörpern gegen FIX-Produkte, keine Bildung von Hemmkörpern bei anderen Familienmitgliedern <p>Arm 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche Patienten ≤ 18 Jahre - schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$) - keine vorangegangene Therapie mit anderen FIX-Produkten (außer Blutpräparaten) - keine bestätigte Bildung von Hemmkörpern gegen FIX - Mutmaßliches Vermögen und Wille des Patienten oder seines Betreuers an der Studie mitzuwirken <p>Um an der chirurgischen Substudie teilzunehmen, mussten Patienten alle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterien zur Teilnahme an der Rahmenstudie erfüllten, einen geplanten chirurgischen Eingriff benötigen und die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Substudie erteilen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Alle Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie mit anderen FIX-Produkten außer bei Notfällen, wenn Albutrepenonacog alfa nicht zur Verfügung steht - Anwendung einer anderen Prüfmedikation als Albutrepenonacog alfa innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Albutrepenonacog alfa <p>Arm1 und Arm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die nicht willens sind ≥ 100 ED im Rahmen der Studie zu erhalten <p>Alle Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspekte, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes für die Studie ungeeignet machen <p>Arm 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Produkte oder Hamsterproteine - andere angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer FIX-Mangel - derzeit (zu Studienbeginn) keine Behandlung mit intravenös verabreichten immunmodulierenden Medikamenten - Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ bei Screening - HIV-positive Patienten mit $\text{CD4-Zellzahl} < 200/\text{mm}^3$ - Konzentration an AST oder ALT $> 5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs - Serumkreatinin $> 2 \times$ Obergrenze des Normalbereichs - Bestätigte Thrombose innerhalb von 4 Monaten vor erster Dosis der Prüfmedikation <p>Arm 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - andere bekannte angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung außer FIX-Mangel (bis auf Vitamin K-Mangel bei Neugeborenen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Bekannte Nieren- oder Leberfunktionsstörung, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem unkalkulierbaren Risiko aussetzt - Verwendung einer anderen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der ersten Gabe von Albutrepenonacog alfa - Lebensgefährdende Blutungsperiode oder größerer chirurgischer Eingriff vor erster Dosis der Studienmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 39 Zentren in 15 verschiedenen Ländern
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Prophylaxe:</u></p> <p>Albutrepenonacog alfa intravenös alle 7, 10, 14 oder 21 Tage.</p> <p>Die Auswahl der Dosis basiert auf den Erfahrungen des Patienten (z.B. in den Vorgängerstudien) und erfolgt mit dem Ziel die FIX-Aktivität >2% (optimaler Bereich: 5-15%) zu erhalten.</p> <p>Die maximal zulässige Dosis beträgt Körpergewicht bei 7-tägiger Behandlungsfrequenz, 75 I.E./kg Körpergewicht bei 10- oder 14-tägiger Behandlungsfrequenz und 100 I.E./kg Körpergewicht bei 21-tägiger Behandlungsfrequenz.</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u></p> <p>Albutrepenonacog alfa intravenös zur Behandlung von Blutungen.</p> <p>Die Dosis soll 35-75 I.E./kg Körpergewicht betragen und wird anhand des PK-Profiles des Patienten, seiner bisherigen FIX-Dosis und/oder etwaiger Erfahrungen aus vorherigen Studien ausgewählt.</p> <p>Nach Erreichen der Hämostase sind weitere Infusionen als Erhaltungstherapie möglich.</p> <p><u>Pharmakokinetische Untersuchung:</u></p> <p>Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 50, 75 oder 100 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa intravenös.</p>
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten die während der ~3-jährigen Studiendauer Hemmkörper gegen FIX entwickeln - Wiederfindungsrate nach einer Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<p>von 50 I.E./kg Körpergewicht Albutrepenonacog alfa (Arm 4)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Annualisierte Spontanblutungsrate und annualisierte Gesamtblutungsrate für die verschiedenen Behandlungsfrequenzen - Vergleich der annualisierten Spontanblutungsrate der Patienten mit einer 14-tägigen Behandlungsfrequenz in Arm 2 der Extensionsstudie mit <ul style="list-style-type: none"> o der Spontanblutungsrate während der Bedarfsbehandlung in Studie CSL654_3001 o der Spontanblutungsrate während der 7-tägigen Behandlungsfrequenz in Studie CSL654_3002 und in der Extensionsstudie - Faktorverbrauch während der Prophylaxe - Auftreten von UE sowie therapieassoziierte UE während der Studie - Hämostatische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen in nicht-vorbehandelten Patienten gemäß der Bewertung des Prüfarztes auf einer Vierpunkteskala (Arm 4)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl richtete sich nach den Empfehlungen der EMA ≥ 50 Patienten mit mehr als 100 Einzeldosen Albutrepenonacog alfa zu behandeln.</p> <p>Geplant war hierzu der Einschluss von 115 Patienten, inkl. aller geeigneten Patienten aus den vorangegangenen Zulassungsstudien, 10 Patienten in Arm 3 (Patienten mit einem geplanten chirurgischen Eingriff) sowie 20 bisher nicht-vorbehandelte Patienten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) - b) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Zielkriterien werden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben inkl. der Darstellung von 95% Konfidenzintervallen. Es sind separate Auswertungen der einzelnen Studienarme und Behandlungsfrequenzen geplant. Für den Vergleich der Spontanblutungsrate bei 14-tägiger Behandlungsfrequenz mit der annualisierten Blutungsrate während der 7-tägigen Behandlungsfrequenz bzw. während der Bedarfsbehandlung ist ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bzw. ein t-Test für abhängige Stichproben geplant.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es sind separate Auswertungen der einzelnen Studienarme und Behandlungsfrequenzen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Die Studie läuft noch; bis zum vorliegenden Datenschnitt war die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen. a) Nicht zutreffend. Eingeschlossen wurden bisher 81 Patienten. b) Bisher haben 80 Patienten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) Es liegen bisher im Wesentlichen nur Daten zu Sicherheitsendpunkten vor; ausgewertet wurden alle 80 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Bis zum vorliegenden Datenschnitt hat ein Patient die Studie vorzeitig abgebrochen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 06.02.2014. Die Patienten sollen etwa drei Jahre beobachtet werden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ED: Expositionstage; EMA: <i>European Medicines Agency</i> ; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; PK: Pharmakokinetik; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

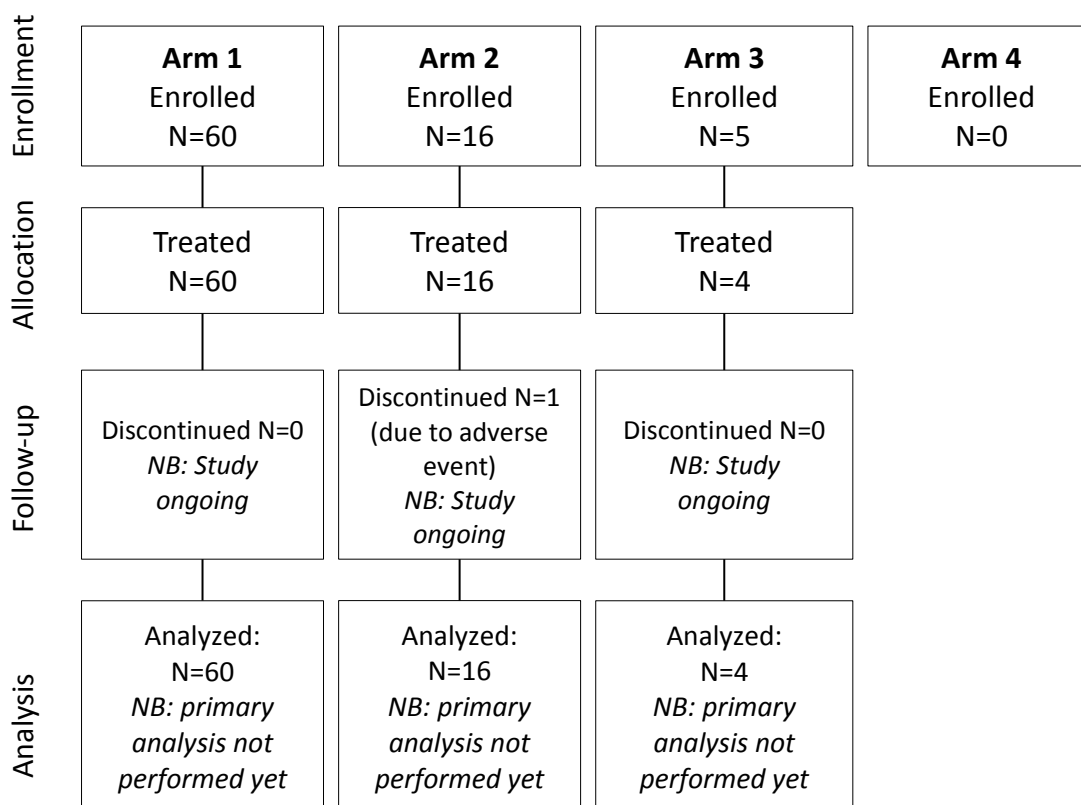


Abbildung 17: Flussdiagramm für Studie CSL654_3003

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Kavakli et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit der einmal wöchentlichen Behandlung mit 100 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa verglichen mit einer Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, offene, multizentrische Studie (Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Biomarker-Untersuchungen zur Bestimmung des D-dimer und Thrombin/Antithrombin Komplexes im Rahmen der Thrombose-Untersuchungen wurden per Protokoll-Amendment zu Visite 2 und 4 hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche Patienten 12-65 Jahre • Mittelschwere bis schwere Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$ • ≥ 12 Blutungsepisoden in den 12 Monaten vor dem Screening • vorbehandelt mit FIX-Produkten (≥ 100 ED) <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hemmkörper gegen FIX, gegenwärtig oder in der Vergangenheit • Erhalt einer FIX-Prophylaxe innerhalb der 12 Monate vor dem Screening • Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der 3 Monate vor der Studie oder Planung eines solchen Eingriffs während der Studie • Prothrombinzeit verlängert • Blutplättchenzahl $< 100.000/\mu\text{L}$
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Bulgarien, Kanada, Südkorea, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Polen, Singapur, Türkei
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Bedarfsbehandlung (26 Wochen) mit Nonacog alfa zur Behandlung von Blutungen, dosiert nach Ermessen des Prüfarztes gefolgt von Prophylaxe mit Nonacog alfa,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einmal wöchentlich 100 I.E./kg Körpergewicht (52 Wochen)
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Annualisierte Blutungsrate, berechnet als Anzahl der Blutungen / (Anzahl der Tage in der Behandlungsperiode / 365,25) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ansprechen auf die Bedarfsbehandlung nach jeder Blutungsepisode, bewertet auf einer 4-Punkte-Skala Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung von Blutungen Anzahl der Blutungen innerhalb von 48 Stunden einer Prophylaxe-Infusion mittlere Dosis mittlerer annualisierter Faktorverbrauch Anzahl der Patienten mit einem geringeren therapeutischen Effekt als erwartet ohne entsprechende Störfaktoren (ein geringerer therapeutischer Effekt als erwartet konnte in Bezug auf die Prophylaxe oder die Bedarfsbehandlung oder die Wiederfindungsrate auftreten)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a)-c): nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: Vergleich der Blutungsrate in der Bedarfsbehandlung und der Prophylaxe anhand eines t-Tests für abhängige Stichproben • Die sekundären Endpunkte wurden anhand deskriptiver Statistiken analysiert
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) keine Randomisierung b) 25 Patienten c) 25 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening-Periode: bis zu 4 Wochen; Behandlungsdauer Bedarfsbehandlung: ca. 26 Wochen Behandlungsdauer Prophylaxe: ca. 52 Wochen; Follow-up: 4 Wochen; Zeitraum: September 2011 bis April 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit		

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

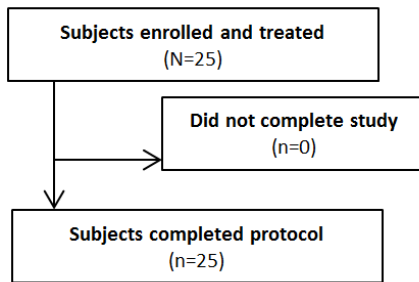


Abbildung 18: Flussdiagramm für die Studie Kavakli et al.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Lambert et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer und moderat schwerer Hämophilie B
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, multizentrische, randomisierte Crossover-Studie (Vergleich der PK von Nonacog alfa in zwei Formulierungen: Wasserlösung vs. Kochsalzlösung); danach open-label Behandlung mit Nonacog alfa mit Kochsalzlösung und erneute PK-Bewertung nach 6 Monaten
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschluss:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 12 Jahre • Hämophilie B mit einer Blutgerinnungsfaktor IX (FIX)-Aktivität $\leq 2\%$ • Vorbehandlung mit FIX-Produkten (≥ 150 ED) • Adäquate Leber-, Nieren- und Immunfunktion (Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamt-Bilirubin $\leq 2 \times$ oberer Normalwert; Serum-Kreatinin $\leq 1,25 \times$ oberer Normalwert; CD4-Zellzahl $> 400/\mu\text{l}$) • Prothrombinzeit $\leq 1,25 \times$ oberer Normalwert • Thrombozytenzahl $> 100.000 \text{ mm}^{-3}$ • Schriftliche Einverständniserklärung <u>Ausschluss:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhergegangene oder aktuelle ($\geq 0,6$ Bethesda Units bei Screening) Hemmkörperbildung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, mit Studienzentren in Frankreich, Großbritannien, Spanien und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Während der doppelblinden PK-Phase:</u> 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa mit Wasser- bzw. mit 0,234% Kochsalzlösung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Während der open-label Phase:</u> 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa mit Kochsalzlösung als Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Wirksamkeit</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, durch den Prüfarzt alle auf einer 4-Punkte-Skala bewertet • Allgemeines klinisches Ansprechen der Patienten unter Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen und Laborbefunden, alle 3 Monate durch den Prüfarzt auf einer 5-Punkte-Skala bewertet • Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung der auftretenden Blutungen • Anzahl der Blutungen sowie der Zeitpunkt ihres Auftretens relativ zur letzten Infusion <u>Sicherheit</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse, im Verlauf der Studie erhoben • Klinische und labordiagnostische Routineuntersuchungen, alle 3 Monate durchgeführt • Hämatologie, Serumchemie und virale Infektionsserologie, zu Baseline und am Ende der Studie durchgeführt • FIX-Hemmkörper und anti-FIX-Antikörper Untersuchungen, zu Baseline durchgeführt und alle 3 Monate wiederholt • Aktivierungsmarker der Gerinnung, vor jeder PK-Infusion sowie 0,5, 3, 9 und 24 Stunden nach jeder PK-Infusion gemessen <u>PK-Parameter</u> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) • Fläche unter der Kurve (Area under the curve) (AUC) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Wiederfindungsrate
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn,	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keine Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse der PK-, Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die Bioäquivalenz wurde per Varianzanalyse gemäß der FDA-Leitlinie (Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence) berechnet. Die primäre PK- und Wirksamkeitsanalyse erfolgte auf Basis der Per-Protocol Population. Für die PK-Analyse beinhaltete die Per-Protocol Population alle Patienten, die die PK-Visiten nach der Wash-Out-Periode beendeten. Für die Wirksamkeits-Analyse beinhaltete die Per-Protocol Population alle Patienten die mindestens 30 Expositionstage mit Nonacog alfa innerhalb von 6-12 Monaten während der Studie erhielten. Patienten mit einer schweren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollverletzung wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Die Analyse der Sicherheitsparameter beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Infusion Nonacog alfa erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden in der Studie 34 Patienten randomisiert und behandelt. Ergebnisse werden jedoch nur von 20 Patienten berichtet (Per-Protocol Population): a) N=34 b) N=34 c) N=20
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 34 behandelten Patienten brachen 9 Patienten die Studie vorzeitig ab. Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzung: N=6 • Rückzug der Einverständniserklärung: N=2 • Lost to Follow-Up: N=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Behandlungsdauer: 6-12 Monate, ≥ 30 ED; keine Angaben über den Zeitraum
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ED: Expositionstage; FDA: U.S. Food and Drug Administration; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik		

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

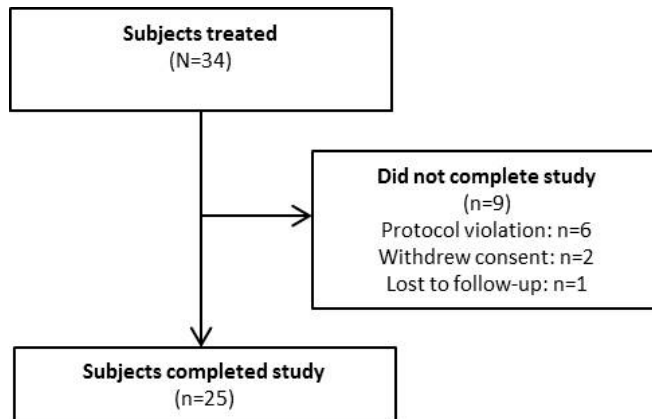


Abbildung 19: Flussdiagramm für die Studie Lambert et al.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Lissitchkov et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	PK, Wirksamkeit und Sicherheit von AlphaNine bei Patienten mit schwerer Hämophilie B
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, offene, multizentrische, einarmige Studie mit einer PK-Untersuchung am Beginn und einer PK-Untersuchung am Ende der Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 12 Jahre • mittelschwere oder schwere Hämophilie B (<2% Restaktivität) • FIX-Behandlung ≥ 150 ED • erwartete Behandlung von >10 Tagen innerhalb von sechs Monaten <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hemmkörperbildung (>0,5 Bethesda Einheiten) oder einer klinisch relevanten Hemmkörperbildung in der Vergangenheit (>5 Bethesda Einheiten) • Behandlung mit einem FIX-Produkt in den sieben Tagen vor der ersten Dosis • aktive Blutung zum Zeitpunkt der ersten Dosis • CD4-Lymphozyten <400 /μL • nichtmessbarer anti-HAV-Spiegel oder anti-HBV-Spiegel • andere Gerinnungsstörungen • Auftreten schwerer Nebenwirkungen auf Plasmaprodukte oder allergische Reaktionen auf einen Bestandteil von AlphaNine in der Vergangenheit • unkontrollierter Bluthochdruck

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • anormale Nieren- oder Leberfunktion • medizinische Probleme, welche die Compliance beeinträchtigen könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Patienten erhielten eine Prophylaxe und/oder Bedarfsbehandlung.</p> <p><u>Prophylaxe:</u></p> <p>Prophylaxe alle 3-4 Tage (durchgängig oder mit Unterbrechungen) mit AlphaNine 20-40 I.E./kg Körpergewicht, entsprechend der klinischen Praxis der behandelnden Ärzte</p> <p><u>Bedarfsbehandlung:</u></p> <p>AlphaNine zur Behandlung von Blutungen, mit Dosierung entsprechend der Schwere der Blutungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – leichte Blutungen: Dosierung, um ≥ 1 Tag lang eine FIX-Aktivität von 20-40 I.E./dl/24h für zu erreichen – schwere Blutungen: Dosierung, um $\geq 3-4$ Tage lang eine FIX-Aktivität von 30-60 I.E./dl/h zu erreichen – lebensbedrohliche Blutungen: Dosierung, um bis zur Stabilisierung eine FIX-Aktivität von 60-100 I.E./kg Körpergewicht/8-24h zu erreichen <p>Für die PK-Untersuchungen erhielten die Patienten zudem eine einzelne Infusion mit 65-75 I.E./kg Körpergewicht AlphaNine.</p>
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	<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><u>PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In vivo Recovery, bezogen auf die maximale FIX-Konzentration innerhalb der ersten Stunden nach der Infusion • Fläche unter der Kurve (Area under the curve) (AUC) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Mean residence time • Clearance (CL) <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung der auftretenden Blutungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit auf einer 4-Punkte-Skala • Anzahl der notwendigen Infusionen und Gesamtdosis bei chirurgischen Eingriffen <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Bildungen von Hemmkörpern oder Antikörpern und serologische Befunde, untersucht an den geplanten Visiten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) - c): Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die stetigen Parameter wurden anhand von deskriptiven Statistiken sowie 95% Konfidenzintervallen beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Vergleich der PK-Parameter an zwei verschiedenen Zeitpunkten wurde eine t-Test für abhängige Stichproben bzw. ein nichtparametrischer Wilcoxon W-Test verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend b) 25 Patienten c) 25 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	12 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

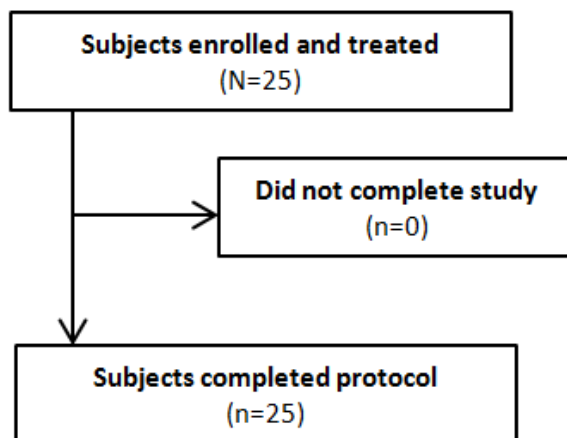


Abbildung 20: Flussdiagramm für die Studie Lissitchkov et al.

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Monahan et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog alfa in der Prophylaxe bei Kindern <6 Jahren mit schwerer Hämophilie B
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, offene klinische Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alter <6 Jahre • schwere Hämophilie B (FIX-Aktivität <1%) • aktuell und in der Vergangenheit keine Hemmkörperbildung • normale Leber- und Nierenfunktion • Prothrombinzeit $\leq 1,25 \times$ Obergrenze des Normalbereichs • Blutplättchenzahl $\geq 100.000 /\mu\text{L}$ • schriftliche Einverständniserklärung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Frankreich, Schweden, Spanien, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nonacog alfa gemäß Verschreibung des Prüfarztes, bei der Prophylaxe 1- bis 2-mal wöchentlich. Für die PK-Untersuchungen erhielten die Patienten eine einzelne Infusion 75 I.E./kg Körpergewicht Nonacog alfa.
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Sicherheit:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Hemmkörperbildung, bewertet alle 1-3 Monate <u>Wirksamkeit:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung von Blutungen • Wirksamkeit von einer 4-Punkte-Skala, bewertet durch den Prüfarzt 24 Stunden nach einer Blutungsepisode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von Blutungen, einschließlich einer Differenzierung nach Ätiologie (spontan oder verletzungsbedingt) sowie nach Lokalität (Gelenkblutungen) sowie ihrem Zeitpunkt relativ zur letzten Infusion • annualisierte Blutungsraten, berechnet aus monatlichen Blutungsraten • Allgemeines klinisches Ansprechen der Patienten unter Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen und Laborbefunden, alle 1-3 Monate durch den Prüfarzt auf einer 5-Punkte-Skala bewertet <p>PK</p> <ul style="list-style-type: none"> • In vivo Recovery, bezogen auf die maximale FIX-Konzentration innerhalb der 0,25-0,5 Stunden nach der Infusion • Wiederfindungsrate • Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) • Fläche unter der Kurve (Area under the curve) (AUC) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) • Clearance (CL)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) - c): nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte anhand deskriptiver Statistiken. Für die primäre Analyse der PK- und Wirksamkeitsdaten wurde die Per-Protocol Population herangezogen. Für die PK-Analysen umfasste die Per-Protocol Population alle Patienten, die die PK-Untersuchungen nach einer viertägigen Wash-Out Phase vollständig absolvierten; für die Wirksamkeitsanalysen umfasste die Per-Protocol Population alle Patienten, die ≥ 30 ED erhielten. Die Sicherheitsanalysen umfassten alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht randomisierte Studie. a) Nicht zutreffend b) N=25 c) N=22
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	6-12 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik		

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

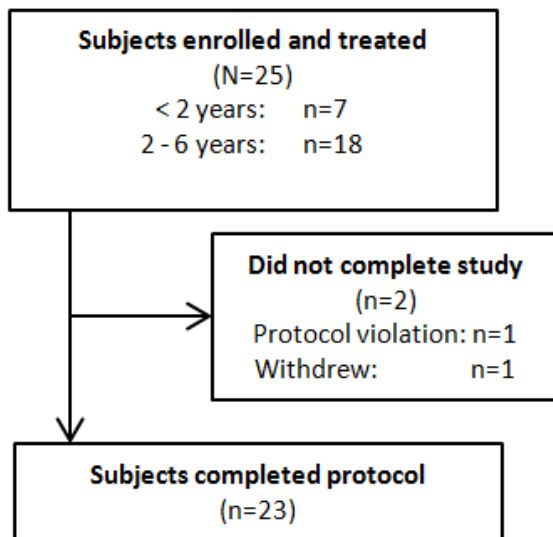


Abbildung 21: Flussdiagramm für die Studie Monahan et al.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Solano Trujillo et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleichende Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Wiederfindungsraten von Immunine und Nonacog gamma bei Hämophilie B-Patienten, die von einer Therapie mit Immunine auf eine Therapie Nonacog gamma wechselten
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Auswertung der Daten von Patienten, die zunächst an einer prospektiven Vorbehandlungsstudie mit Immunine und dann an einer von zwei prospektiven Studien mit Nonacog gamma (vgl. Windyga et al., Urasinski et al.) teilnahmen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Teilnahme an den Studien mit Nonacog gamma:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter <12 Jahre oder Alter 12-65 Jahre • mittelschere oder schwere Hämophilie B • ≥ 150 ED mit FIX (6-65 Jahre) oder ≥ 50 ED mit FIX (<6 Jahre) vor Studienteilnahme • keine Hemmkörperbildung in der Vergangenheit <p>Patienten, die die erforderlichen ED mit FIX noch nicht vorweisen konnten, mussten an der Vorbehandlungsstudie mit Immunine teilnehmen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Studie mit Immunine:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten 12-65 Jahre: Immunine als Prophylaxe 20-40 I.E./kg Körpergewicht zweimal wöchentlich • Patienten <12 Jahre: Immunine als Prophylaxe 20-40 I.E./kg Körpergewicht 1- bis 2-mal wöchentlich, bei Bedarf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>häufiger</p> <p><u>Studien mit Nonacog gamma:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten 12-65 Jahre: Nonacog gamma als Prophylaxe zweimal wöchentlich oder als Bedarfsbehandlung (vgl. Windyga et al.) • Patienten <12 Jahre: Nonacog gamma als Prophylaxe 1- bis 2-mal wöchentlich, bei Bedarf häufiger (vgl. Urasinski et al.)
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung von Blutungen • Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit auf einer 4-Punkte-Skala • Annualisierte Blutungsrate, berechnet nur für Patienten, die ≥ 3 Monate behandelt wurden <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Patiententagebüchern festgehaltene unerwünschte Ereignisse • Auftreten von Hemmkörpern oder Antikörpern gegen FIX • allergische Reaktionen • thrombotische Ereignisse • Laborparameter der Hämatologie und klinischen Chemie • Wiederfindungsrate, bestimmt 30 Minuten nach der Infusion mit Immuline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) - c): Nicht verblindet Ausnahme: 1. Teil der pivotalen PK-Studie (vgl. Windyga et al.)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend bzw. siehe Windyga et al.
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Wiederfindungsrate und die annualisierte Blutungsrate wurden jeweils für Immunine und Nonacog gamma Punktschätzer und 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Für den Vergleich der Erfolgsrate bei der Behandlung von Blutungen wurden deskriptive Statistiken verwendet. Für UE und schwerwiegende UE wurde Anzahlen und Prozentangaben berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es erfolgte keine Randomisierung, außer in Teil 1 der pivotalen PK-Studie (siehe Windyga et al.) b) Behandelt: Immunine: 49 Patienten Nonacog gamma: 44 Patienten c) Analysiert: Immunine: 32 Patienten; Nonacog gamma: 44 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsdauer mit Immunine: ca. 20-50 ED • Behandlungsdauer mit Nonacog gamma:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 6 Monate oder 50 ED
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

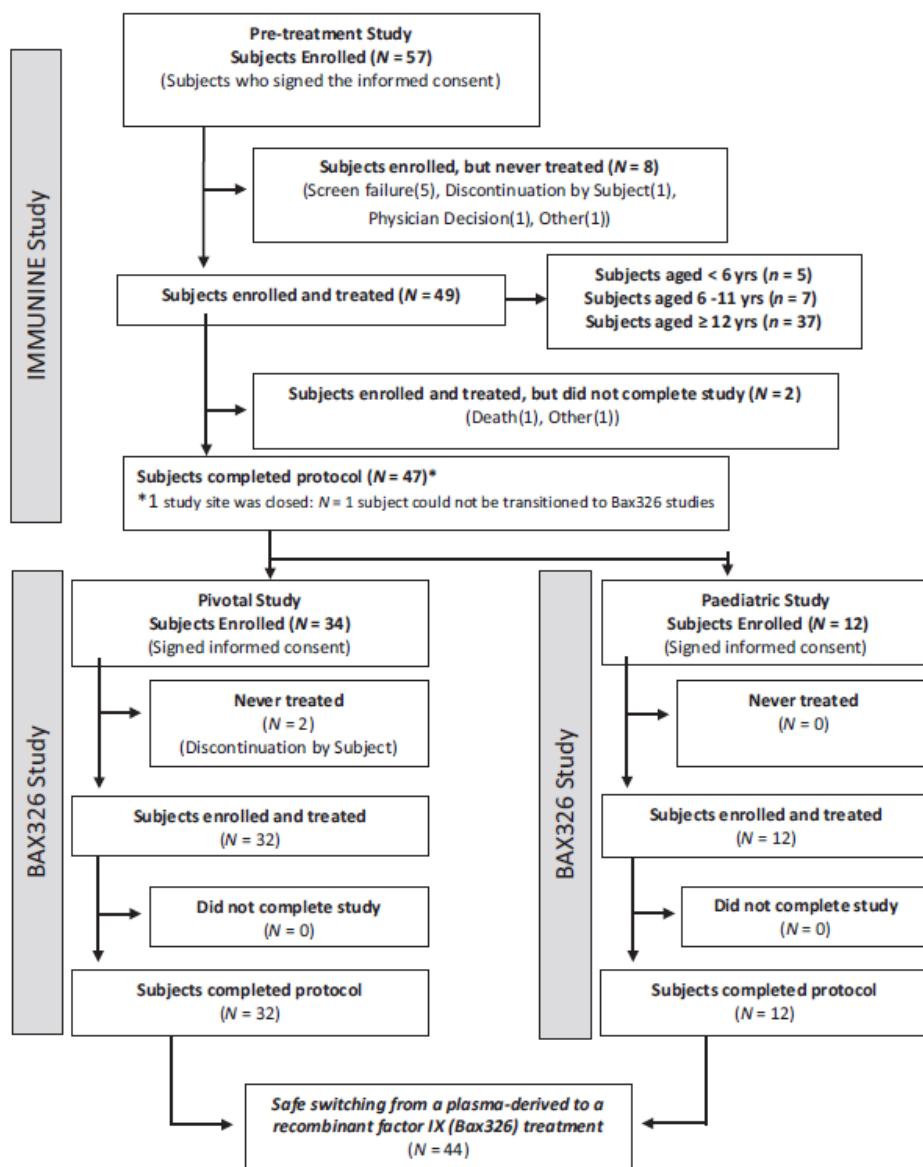


Abbildung 22: Flussdiagramm für die Studie Solano Trujillo et al.

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Urasinski et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und des PK-Profiles von Nonacog gamma in vorbehandelten pädiatrischen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie mit einer PK-Untersuchung zu Beginn Studie gefolgt von einer Prophylaxe-Behandlungsphase von sechs Monaten oder ≥ 50 ED.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pädiatrische Hämophilie-B-Patienten <12 Jahre • Vorbehandlung mit anderen FIX-Produkten (≥ 150 ED bei Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren und ≥ 50 ED bei Patienten <6 Jahren) • keine Anzeichen für Hemmkörperbildung gegen FIX in der Vergangenheit • CD4-Zellzahl $\geq 200/\text{mm}^3$ • keine allergischen Reaktionen nach Kontakt mit FIX in der Vergangenheit • keine Thrombotische Erkrankung, Fibrinolyse oder disseminierte intravasale Koagulopathie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nonacog gamma als Prophylaxe zweimal wöchentlich 40-80 I.E./kg Körpergewicht und zusätzlich zur Behandlung von Blutungen (nach Ermessen des Prüfarztes). Für die PK-Untersuchung erhielten die Patienten eine einzelne Infusion mit 75 ± 5 I.E./kg Körpergewicht Nonacog gamma.
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Sicherheit:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieassoziierte UE (primärer Endpunkt) • thrombotische Ereignisse • Hemmkörperbildung gegen FIX

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Antikörperbildung gegen FIX, rFurin oder CHO-Wirtszellprotein <p><u>PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fläche unter der Kurve ($AUC_{0-\infty/Dosis}$) • AUC/Dosis • Mittlere Verweildauer im Plasma (Mean Residence Time, MRT) • Clearance • Wiederfindungsrate • Halbwertszeit • Verteilungsvolumen in der stabilen Phase (Volume of distribution at steady state (V_{ss})) <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsrate • Anzahl der notwendigen Infusionen sowie die gewichtsadjustierte Dosis zur Behandlung von Blutungen • Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit auf einer 4-Punkte-Skala durch den Patienten bzw. seinen gesetzlichen Vertreter oder durch autorisiertes, qualifiziertes Personal im Studienzentrum
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl (n=24; 50% der Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahre und 50% <6 Jahre alt, um 20 auswertbare Patienten zu erhalten) wurde basierend auf den Leitlinien der EMA für die Untersuchung von FIX-Produkten bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Keine Angaben
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Siehe unten
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung der Erhebungszeitpunkte der PK: Den Leitlinien der EMA bezüglich pädiatrischer PK-Analyse folgend, wurde die Anzahl der Blutabnahmen reduziert, indem die Patienten in zwei verschiedene Sequenzen zur Probenentnahme randomisiert wurden. Dies ergab vier post-Infusionszeitpunkte pro Patient im Zeitraum von bis zu 72 h.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) - c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	UE welche während oder nach der Behandlung mit Nonacog gamma auftraten, wurden deskriptiv analysiert. PK-Parameter wurden mithilfe eines Nonlinear-Mixed-Effects-Modells (NMLE) berechnet (Phoenix NLME, Version 1.1.1). Jährliche Blutungsraten wurden berechnet als (Anzahl der Blutungsepisoden/Behandlungsdauer in Tagen)*365,25.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend b) Alle 23 Patienten c) Alle 23 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Behandlungsdauer: mindestens 6 Monate und 50 ED
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: AUC _{t-∞} : Fläche unter der Kurve extrapoliert bis unendlich; CD4: Cluster of Differentiation 4; CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters (Chinese hamster ovary); ED: Expositionstage; EMA: European Medicines Agency ; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

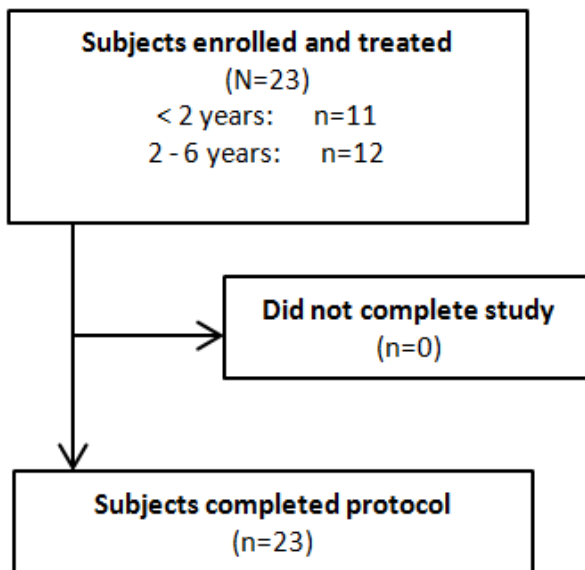


Abbildung 23: Flussdiagramm für die Studie Urasinski et al.

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Valentino et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog alfa als Prophylaxe gegenüber Nonacog alfa als Bedarfsbehandlung.</p> <p>Die Nullhypothese besagte, dass die annualisierte Blutungsrate sich während der Bedarfsbehandlung und der Prophylaxe nicht unterschied.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Prospektive offene Crossover-Studie (einmal wöchentliche Prophylaxe vs. zweimal wöchentliche Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa); Zuteilungsverhältnis 1:1.</p> <p>Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten zunächst für 16 Wochen eine Bedarfsbehandlung (OD1), wurden dann randomisiert. Danach folgten zwei sechszehnwöchige Prophylaxe-Behandlungsphasen, getrennt durch eine achtwöchige Wash-Out Phase mit Bedarfsbehandlung (OD2). Entsprechend der Randomisierung erhielten die Patienten entweder während der der ersten Prophylaxe-Behandlungsphase einmal wöchentlich Nonacog alfa und während der zweiten Prophylaxe-Behandlungsphase zweimal wöchentlich Nonacog alfa oder umgekehrt. PK-Untersuchungen wurden in Woche 16, 20, 24 und 48 durchgeführt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Restaktivität/FIX-Plasmakonzentration einzuschließender Patienten wurde von 1% auf 2% erhöht • Das Mindestalter wurde von 12 auf 6 Jahre herabgesetzt • Die Anforderung, dass 12 Gelenkblutungen in den 12 Monaten vor dem Screening erforderlich waren, wurde auf 6 Gelenkblutungen reduziert
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männliche Patienten • Alter 6-65 Jahre • schwere oder mittelschwere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 12 vorangegangene Blutungen in den 12 Monaten vor Screening, davon 6 Gelenkblutungen • Immunkompetenz (CD4-Zellen $\geq 200/\text{mm}^3$) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von FIX-Prophylaxe • HIV+ Patienten mit < 200 CD4-Zellen/m^3 • Hemmkörperbildung gegen FIX in der Vergangenheit • Nieren- oder Leberfunktionsstörungen • verlängerte Prothrombin-Zeit • Blutplättchenzahl $< 150\ 000/\mu\text{L}$ • geplante größere Operation • weitere Gerinnungsstörungen außer Hämophilie B • entzündliche Erkrankungen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Italien, Kanada, Kroatien, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Ungarn, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Vor der Randomisierung (8 Wochen): Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa (dosiert basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und nach Ermessen des Prüfarztes) • Erste Behandlungsphase (16 Wochen): Prophylaxe mit Nonacog alfa; Frequenz und Dosierung abhängig von der Randomisierung: einmal wöchentlich 100 I.E./kg Körpergewicht ODER zweimal wöchentlich 50 I.E./kg • Wash-Out-Phase (8 Wochen): Bedarfsbehandlung mit Nonacog alfa (dosiert basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und nach Ermessen des Prüfarztes) • Zweit Behandlungsphase (16 Wochen): • Prophylaxe mit Nonacog alfa: Frequenz und Dosierung umgekehrt zur ersten Behandlungsphase: einmal wöchentlich 100 I.E./kg Körpergewicht ODER zweimal wöchentlich 50 I.E./kg <p>Für die PK-Untersuchungen erhielten die Patienten entweder eine einzelne Infusion Nonacog gamma mit 50 I.E./kg Körpergewicht oder mit 100 I.E./kg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Körpergewicht.
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Annualisierte Blutungsrate, berechnet als Anzahl der Blutungsereignisse/(Anzahl der Tage mit dem jeweiligen Behandlungsregime/365,25); Blutungen wurden anhand der elektronischen Tagebücher erfasst <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Menge und Qualität des Schlafes (Schlafstagebuch) Akuter Schmerz nach einer Hämarthrose Fehltage bei der Arbeit oder in der Schule nach einer Hämarthrose SF-36 Fragebogen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) - c): Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die annualisierte Blutungsrate wurde mittels <i>repeated measures</i> Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 47 Patienten b) 47 Patienten c) 44 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 24
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie lief von Mai 2007 bis Oktober 2010; die Studiendauer betrug bis zu 56 Wochen pro Patient.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; I.E.: Internationale Einheit; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; OD1: erste Phase der Bedarfsbehandlung; OD2: zweite Phase der Bedarfsbehandlung		

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

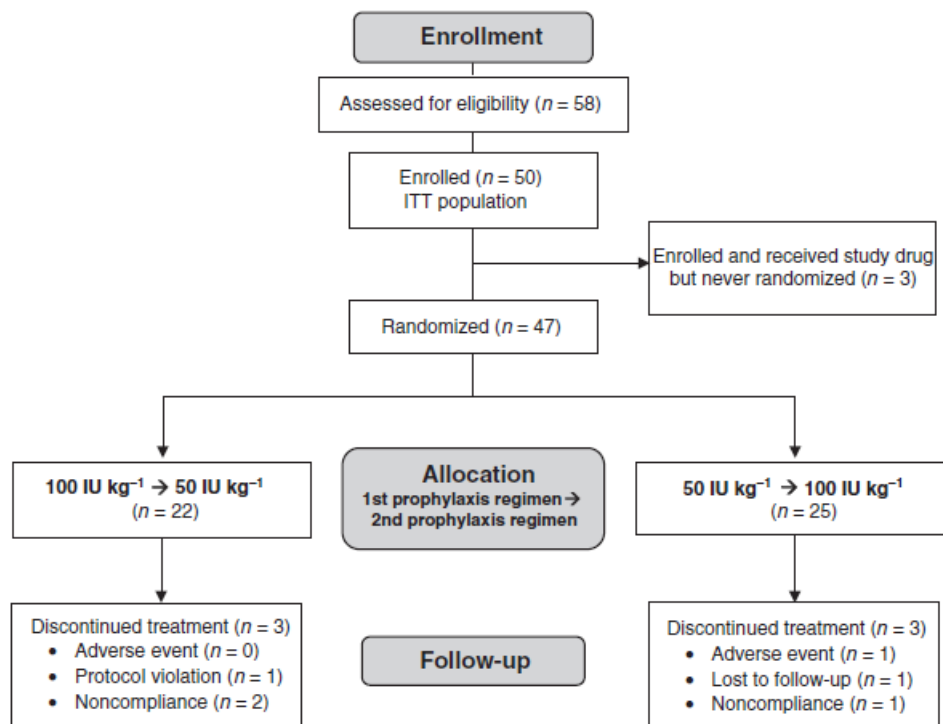


Abbildung 24: Flussdiagramm für die Studie Valentino et al.

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Windyga et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der PK-Parameter von Nonacog gamma und Bestimmung der Äquivalenz mit Nonacog alfa sowie Untersuchung der hämostatischen Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Nonacog gamma in Patienten im Alter von 12-65 Jahren mit mittelschwerer Hämophilie B, die bereits mit rekombinanten oder plasmatischen FIX-Produkten vorbehandelt waren.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Prospektive, pivotale, multizentrische Studie.</p> <p><u>Teil 1:</u> Randomisierte, verblindete, kontrollierte Crossover-Studie (Zuteilungsverhältnis 1:1) mit dem Ziel, die PK-Parameter von Nonacog gamma mit Nonacog alfa in den eingeschlossenen Patienten zu vergleichen.</p> <p><u>Teil 2:</u> Offene, nicht-kontrollierte Studie mit dem Ziel, die Sicherheit, Wirksamkeit, Immunogenität und Lebensqualität unter Nonacog gamma zu analysieren. Es wurden zwei Kohorten untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte mit Prophylaxe • Kohorte mit Bedarfsbehandlung <p><u>Teil 3:</u> Offene, nicht-kontrollierte Studie zur wiederholten Untersuchung der PK aller Patienten mit Nonacog gamma.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Kohorte mit Bedarfsbehandlung wurde hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter 12-65 Jahre - Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters - schwere (FIX-Aktivität <1%) oder mittelschwere Hämophilie B (FIX-Aktivität 1-2%) - mindestens 150 vorangegangene ED gegenüber anderen plasmatischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder rekombinanten FIX-Produkten (gemäß den medizinischen Unterlagen des Patienten); sofern die Vorbehandlung anhand der verfügbaren Dokumente verifiziert werden konnte, konnten Patienten mit 100-150 ED eingeschlossen werden, sofern sie vorher für ≥ 50 ED an einer Vorbehandlungsstudie mit Immuline teilgenommen hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine bestätigtes Auftreten von Hemmkörpern gegen FIX in der Vergangenheit - Um an der Prophylaxe teilzunehmen, mussten die Patienten willens sein ≥ 6 Monate lang eine Prophylaxe zu erhalten - Um an der Bedarfsbehandlung teilzunehmen, mussten die Patienten in den 12 Monaten vor der Studie mindestens 12 dokumentierte Blutungen vorweisen und willens während der Studie eine Bedarfsbehandlung zu erhalten <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX in der Vergangenheit (Titer $\geq 0,6$ Bethesda Einheiten) - Patienten mit einer messbaren Hemmkörpern gegen FIX beim Screening (Titer $\geq 0,6$ Bethesda Einheiten), durch das Zentrallabor bestätigt - Patienten mit < 36 kg oder > 120 kg Körpergewicht - Patienten mit allergischen Reaktionen in der Vergangenheit; z. B. mit einem anaphylaktischen Schock nach dem Kontakt mit einem FIX-Konzentrat - bekannte Überempfindlichkeit gegen FIX-Produkte, Hamsterproteine oder rFurin - Anzeichen einer kürzlich vergangenen oder andauernden thrombotischen Erkrankung, Fibrinolyse oder disseminierten intravasalen Koagulopathie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie, durchgeführt an 29 Untersuchungszentren in Südamerika, Europa, Japan und den USA
5	Interventionen	<u>Teil 1 (PK):</u> Infusion mit 75 ± 5 I.E./kg Körpergewicht Nonacog gamma bzw.

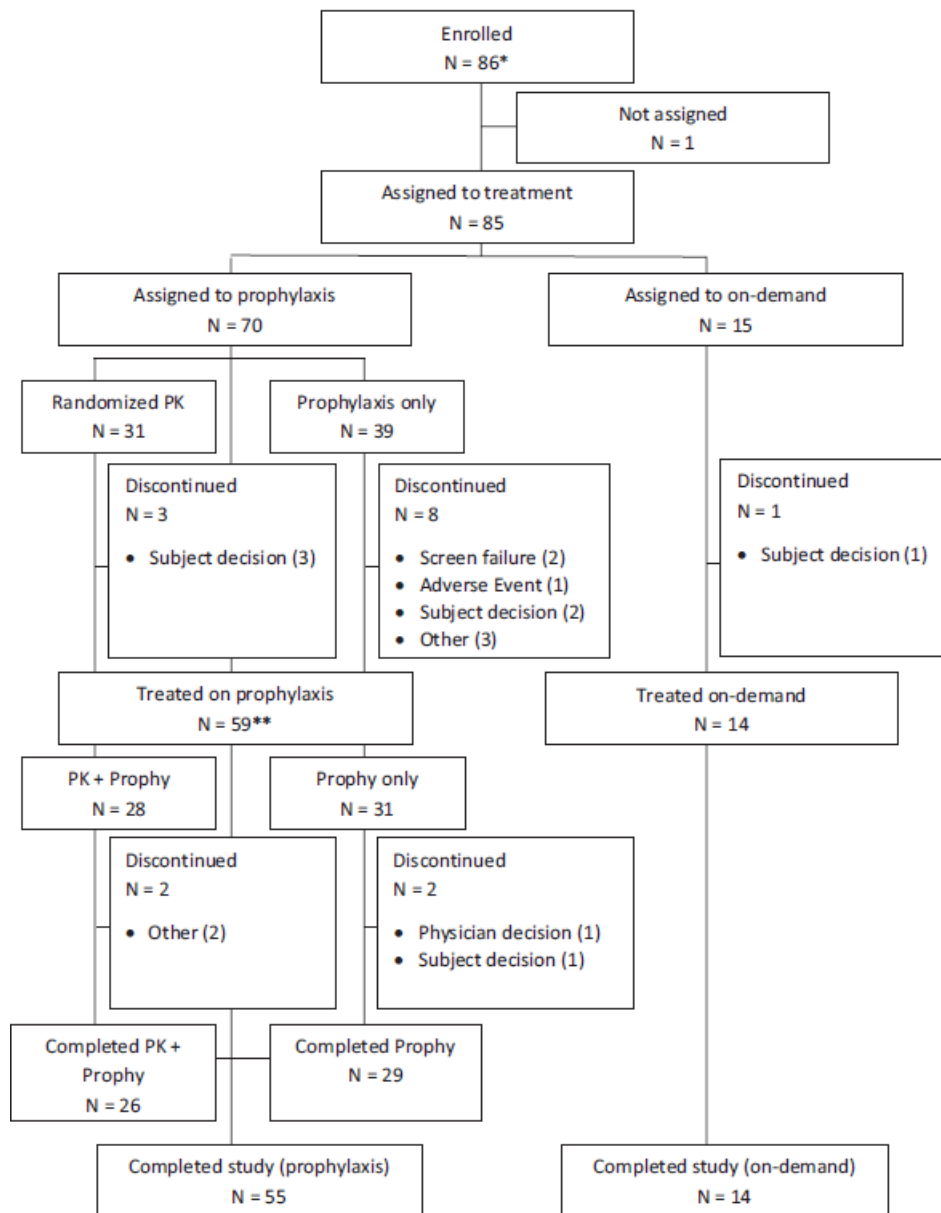
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nonacog alfa</p> <p><u>Teil 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: Nonacog gamma 50 I.E./kg Körpergewicht (zwischen 40-60 I.E./kg Körpergewicht bis maximal 75 I.E./kg Körpergewicht falls nötig) zweimal wöchentlich • Bedarfsbehandlung: Nonacog gamma zur Behandlung von Blutungsereignissen <p>Um die Wiederfindungsraten von Nonacog gamma zu ermitteln, erhielten die Patienten bei jeder Visite eine Infusion mit 75±5 I.E./kg Körpergewicht</p> <p><u>Teil 3 (PK):</u> Infusion mit Nonacog gamma 75±5 I.E./kg Körpergewicht</p>
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fläche unter der Kurve von 0 bis 72 Stunden (AUC_{0-72h}) pro Dosis • Hämostatische Wirksamkeit beurteilt anhand der Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung von Blutungen, anhand einer Bewertung nach Stillung der Blutung und (in der Prophylaxe) anhand der annualisierten Blutungsrate <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 1 und Teil 3: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fläche unter der Kurve, extrapoliert bis unendlich ($AUC_{t-\infty}$) ○ Mittlere Verweildauer im Plasma (Mean Residence Time; MRT) ○ Clearance ○ Wiederfindungsrate bei der maximalen Plasmakonzentration • Wiederfindungsrate 30 min nach der Infusion im zeitlichen Verlauf während der Studie • Teil 2: Annualisierte Blutungsrate während der Prophylaxe berechnet als (Anzahl der Blutungen/beobachtete Behandlungsdauer in Tagen)*365,25 • Blutungsepisoden, für die 1, 2 oder ≥3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Infusionen benötigt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämostatische Wirksamkeit in der Bedarfsbehandlung, auf einer 4-Punkte-Skala bewertet • Gesamtdosis pro Körpergewicht zur Behandlung von Blutungen • Mediane Anzahl der Infusionen pro Monat • Medianer Faktorverbrauch/ Körpergewicht pro Monat • Auftreten von Antikörpern • Auftreten von therapieassoziierten Antikörpern • Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden allergischen Reaktionen • Anzahl der Patienten mit thrombotischen Ereignissen • Anzahl der Patienten mit klinisch signifikanten Veränderungen in den Laborparametern • Anzahl der UE nach der Behandlung mit Nonacog gamma • Lebensqualität bewertet anhand des EQ-5D • Lebensqualität bewertet anhand des SF-36 • Lebensqualität bewertet anhand des Haemo-QoL
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<u>Teil 1:</u> a) ja b) ja c) keine Angaben <u>Teil 2 und 3:</u> nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde ein 95% Konfidenzintervall für den Quotienten der Fläche unter der Kurve von 0 bis 72 Stunden (AUC_{0-72h}) pro Dosis für Nonacog gamma vs. Nonacog alfa berechnet. Um auf eine Äquivalenz zu schließen musste das Konfidenzintervall vollständig innerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs von 80-120% liegen. Um zu bewerten, ob Prophylaxe-Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 zeigten, wurden die Baseline-Werte mit einem t-Test für abhängige Stichproben mit den späteren Werten verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Teil 1 (PK):</u> a) N=31 b) N=28 c) N=25 <u>Teil 2 und 3:</u> a) Nicht zutreffend b) N=73 (Prophylaxe: N=59; Bedarfsbehandlung: N=14) c) nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 25

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 29.07.2010 und dem 03.05.2012 durchgeführt. Behandlungsdauer Prophylaxe: Die Dauer variierte zwischen 7-10 Monate für Patienten die nur an Teil 2 der Studie teilnahmen und zwischen 8-12 Monate für Patienten die in Teil 1, 2 und 3 teilnahmen. Behandlungsdauer Bedarfsbehandlung: Die Dauer variierte zwischen 2 und 10 Monaten (Teil 2).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: AUC_{0-72} : Fläche unter der Kurve von 0 bis 72 Stunden; $AUC_{t-\infty}$: Fläche unter der Kurve extrapoliert bis unendlich; ED: Expositionstage; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; PK: Pharmakokinetik; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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



* All subjects had been treated with plasma-derived and/or recombinant FIX concentrate(s) for a minimum of 150 EDs (based on the subject's medical records); 14/70 subjects in the prophylaxis cohort had been treated only on-demand prior to enrollment.

**56/59 subjects received prophylaxis for ≥ 3 months; 29/56 received prophylaxis for ≥ 6 months.

Abbildung 25: Flussdiagramm für die Studie Windyga et al.

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie mit der Registernummer NCT00484185

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Erfassung von Sicherheits- und Wirksamkeitsinformationen von Nonacog alfa in der Post-Marketing-Phase und Identifizierung von möglicherweise therapieassoziierten Behandlungsfaktoren in der koreanischen Population, einschließlich <ol style="list-style-type: none"> 1) unbekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere schwerer Arzneimittelwirkungen 2) Änderungen in den Inzidenzen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Praxis 3) Faktoren, die die Sicherheit des Arzneimittels beeinflussen könnten 4) Faktoren, die die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflussen könnten.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Post-Marketing Beobachtungsstudie (prospektive Beobachtung von Patienten, die mit Nonacog alfa behandelt werden)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
4	Probanden / Patienten	Siehe unten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung der Patienten oder der gesetzlich autorisierten Vertreter pädiatrischer Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben • Pädiatrische oder erwachsene Patienten, die seit der Zulassung in Korea eine Hämophilie-B-Behandlung mit Nonacog alfa (in Original- oder neuer Rezeptur) erhalten haben oder bei denen eine entsprechende Verschreibung geplant ist <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Nonacog alfa oder einem Bestandteil des Produkts • Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Hamsterproteinen • Patienten, die an einer Interventionsstudie mit einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		experimentellen Arzneimittel oder Produkt teilnehmen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Südkorea
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nonacog alfa nach Ermessen des Arztes
6	Zielkriterien	Siehe unten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit UE getrennt nach <ul style="list-style-type: none"> ○ Baseline-Charakteristika ○ Intensität ○ Maßnahmen, die aufgrund des UEs ergriffen wurden ○ Schweregrad (schwerwiegend vs. nichtschwerwiegend) ○ Ausgang des UEs ○ Beziehung zum Arzneimittel • Anzahl der Patienten mit unerwarteten UE <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere annualisierte Blutungsrate (die annualisierte Blutungsrate wurde berechnet als Anzahl der mit Nonacog alfa behandlungsbedürftigen Blutungen/Anzahl der Tage mit Behandlung)*365,25 • Ansprechen auf die Bedarfsbehandlung, durch den Patienten auf einer 4-Punkte-Skala nach jeder Behandlung bewertet • Mittlere Anzahl der Infusionen der Studienmedikation • Mittlere Anzahl der spontanen/nicht-traumatischen Blutungen innerhalb von 48-Stunden nach Applikation der Studienmedikation • Durchschnittliche Dosis der Studienmedikation pro kg Körpergewicht • Gesamtdosis der Studienmedikation während der Studie • Anzahl der Patienten mit einer Bewertung der Wirksamkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Siehe unten
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) - c): Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angaben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Keine Randomisierung (es wurden 183 Patienten eingeschlossen). b) 178 Patienten c) 135 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Lost to follow-up: N=44 • keine Angabe: N=20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nicht behandelt: N=5 • Tod: N=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	6 Monate; Zeitraum: August 2007 bis Juni 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

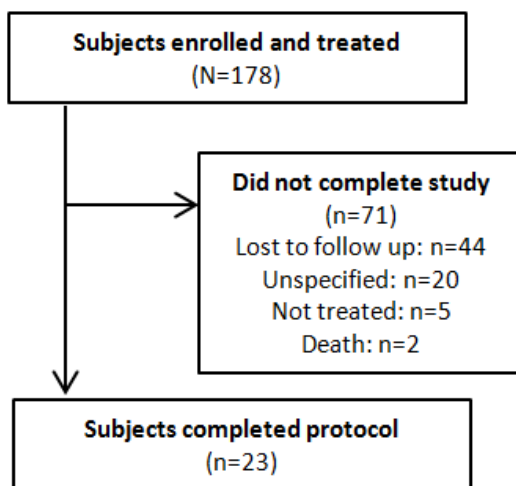


Abbildung 26: Flussdiagramm für die Studie mit der Registernummer NCT00484185

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_2004

Studie: CSL654_2004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie CSL654_2004	Protokoll
Statistischer Analyseplan der Studie CSL654_2004	Statistischer Analyseplan
Studienbericht der Studie CSL654_2004	Studienbericht

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis individueller Kriterien ohne Vorgaben durch das Protokoll.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten in ihrem jeweiligen Behandlungsarm berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die PK auf Basis einer einzelnen zu diesem Zweck verabreichten Infusion bewertet wurde, erfolgte für diesen Endpunkt keine separate Auswertung für die Behandlungsgruppen (Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung). Zudem berücksichtigt die Analyse nur die Patienten, für die eine PK-Untersuchung mit ausreichender Anzahl an Messungen vorlag (13 von insgesamt 17 Patienten). Von den vier ausgeschlossenen Patienten, nahmen zwei Patienten aufgrund ihrer vorherigen Teilnahme an einer anderen Studie nicht erneut an der PK-Untersuchung teil, ein Patient verwendete ein falsches FIX-Produkt (nicht Albutrepenonacog alfa) und ein Patient konnte aufgrund eines technischen Fehlers nicht berücksichtigt werden. Es wird hierin keine relevante Verzerrung gesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3001

Studie: CSL654_3001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie CSL654_3001	Protokoll
Statistischer Analyseplan der Studie CSL654_3001	Statistischer Analyseplan
Studienbericht der Studie CSL654_3001	Studienbericht

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis individueller Kriterien ohne Vorgaben durch das Protokoll.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Um Verzerrungen durch Patienten mit zu kurzer Beobachtungsdauer zu vermeiden, wurde die Blutungsrate von Patienten, die <12 Wochen lang behandelt wurden, in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan durch einen fehlenden Wert ersetzt – außer für von Patienten in der Bedarfsbehandlung, die ≥12 Blutungen aufwiesen. Aus diesem Grund wurden 3 von insgesamt 63 Patienten nicht direkt in der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die PK auf Basis einer einzelnen zu diesem Zweck verabreichten Infusion bewertet wurde, erfolgte für diesen Endpunkt keine separate Auswertung für die Behandlungsregime (Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung). Für einen Teil der Patienten war gemäß Protokoll zu Beginn der Studie keine PK-Untersuchung vorgesehen. Zudem wurden nur Patienten mit einer ausreichenden Anzahl an Messungen berücksichtigt. Es wird hierin keine relevante Verzerrung gesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3002

Studie: CSL654_3002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie CSL654_3002	Protokoll
Statistischer Analyseplan der Studie CSL654_3002	Statistischer Analyseplan
Studienbericht der Studie CSL654_3002	Studienbericht

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur von Kindern ≥ 4 Jahre erfasst (insgesamt 21 Kinder). Die individuelle Veränderung konnte bei vier Kindern aufgrund von fehlenden Werten nicht berechnet werden. Eine Verzerrung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL654_3003

Studie: CSL654_3003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie CSL654_3003	Protokoll
Statistischer Analyseplan der Studie CSL654_3003	Statistischer Analyseplan
Vorläufiger Studienbericht der Studie CSL654_3003	Studienbericht
CSL Behring, 2016a (Zulassungsunterlagen Tag 180)	Zulassungsunterlagen

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

Die Rekrutierung neuer Patienten verläuft in den verschiedenen Gruppen unterschiedlich schnell.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

In den verschiedenen Gruppen werden Patienten mit unterschiedlichen Charakteristika bzw. unterschiedlicher Therapieerfahrung untersucht.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine laufende Studie handelt, liegen Ergebnisse zur annualisierten Blutungsrate bisher nur für einen Teil der Patienten vor (sechs Kinder <12 Jahren mit einer 14-tägigen Behandlungsfrequenz).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Auswertung, die für die Zulassungsbehörden erstellt wurde.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle 80 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes bereits in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle 80 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes bereits in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle 80 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes bereits in die Studie eingeschlossen und behandelt worden waren, wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Kavakli et al.

Studie: Kavakli et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Kavakli et al., 2016	Studienpublikation
ClinicalTrials.gov, 2015c (NCT01335061)	Registereintrag

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus logistischen Gründen konnte für einen Patienten die Wiederfindungsrate nicht bestimmt werden; es sind daher nur 24 von insgesamt 25 Patienten in der Analyse berücksichtigt. Es wird hierin keine relevante Verzerrung gesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Lambert et al.

Studie: Lambert et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Lambert et al., 2007	Studienpublikation

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:

Eine Randomisierung wurde ausschließlich in Bezug auf die Behandlung während der PK-Phase vorgenommen (Vergleich zwei verschiedener Formulierungen von Nonacog alfa). Für die restliche Dauer der Studie erhielten alle Patienten die neue Formulierung entweder als Prophylaxe oder als Bedarfsbehandlung. Die Studie wird daher in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie eingestuft.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

Anmerkung in Bezug auf die randomisierte PK-Phase: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

Anmerkung: Während der PK-Phase wurde verdeckt, welche Formulierung die Patienten erhielten.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Im Anschluss an die PK-Phase erhielten die Patienten Prophylaxe und/oder Bedarfsbehandlung entsprechend der Verschreibung des Prüfarztes. Von einer Vergleichbarkeit der entsprechenden Gruppen wird nicht ausgegangen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung erfolgte ausschließlich in Bezug auf die Behandlung während der PK-Phase.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung erfolgte ausschließlich in Bezug auf die Behandlung während der PK-Phase.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Behandlungsphase erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von den insgesamt 34 Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhielten, liegen Ergebnisse nur von 24 Patienten vor. Der genaue Grund hierfür ist nicht berichtet. Somit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PK-Untersuchung erfolgte anhand eines doppelblinden crossover Designs.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht berichtet, wie viele Patienten für die PK-Untersuchung randomisiert wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Behandlungsphase erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden nur die Patienten der Per-Protocol-Population berücksichtigt, die Infusionen zur Bedarfsbehandlung erhielten (15 von insgesamt 34 Patienten). Somit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Behandlungsphase erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird davon ausgegangen, dass alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Behandlungsphase erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird davon ausgegangen, dass alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Behandlungsphase erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird davon ausgegangen, dass alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Lissitchkov et al.

Studie: Lissitchkov et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Lissitchkov et al., 2011	Studienpublikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

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

ja nein

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

Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle eingeschlossenen und behandelten Patienten wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle eingeschlossenen und behandelten Patienten wurden bei der Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Monahan et al.

Studie: Monahan et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Monahan et al., 2010	Studienpublikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse dieses Endpunkts wurde die in Bezug auf die Wirksamkeit definierte Per-Protocol-Population herangezogen, bestehend aus Patienten ohne eine relevante Protokollverletzung und mit mindestens 30 Expositionstagen. Alle 22 Patienten (von insgesamt 25 eingeschlossenen Patienten), die eine Prophylaxe erhielten, erfüllten dieses Kriterium. Es ist somit nicht von einer Verzerrung auszugehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse dieses Endpunkts wurde die in Bezug auf die Wiederfindungsrate definierte Per-Protocol-Population herangezogen, bestehend aus Patienten ohne eine relevante Protokollverletzung, die die PK-Untersuchung vollständig abgeschlossen hatten (20 von insgesamt 25 Patienten). Eine Verzerrung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse dieses Endpunkts wurde die in Bezug auf die Wirksamkeit definierte Per-Protocol-Population herangezogen, bestehend aus Patienten ohne eine relevante Protokollverletzung und mit mindestens 30 Expositionstagen. Alle 22 Patienten (von insgesamt 25 eingeschlossenen Patienten), die eine Prophylaxe erhielten, erfüllten dieses Kriterium. Es ist somit nicht von einer Verzerrung auszugehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle eingeschlossenen und behandelten Patienten wurden berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle eingeschlossenen und behandelten Patienten wurden berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie bzw. es werden keine klar definierten Gruppen beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle eingeschlossenen und behandelten Patienten wurden berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Solano Trujillo et al.

Studie: Solano Trujillo et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Solano Trujillo et al., 2014	Studienpublikation

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:

Anmerkung: Die Angaben beziehen sich auf die Studie mit Immunine (die in der Publikation teilweise ebenfalls berichteten Studien zu Nonacog gamma werden separat bewertet; siehe Urasinski et al. und Windyga et al.).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts berücksichtigt nur 32 von insgesamt 49 eingeschlossenen Patienten. Der genaue Grund hierfür ist nicht berichtet. Somit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

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

ja nein

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

Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts berücksichtigt nur 32 von insgesamt 49 eingeschlossenen Patienten. Der genaue Grund hierfür ist nicht berichtet. Somit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts berücksichtigt nur 44 von insgesamt 49 eingeschlossenen Patienten. Der genaue Grund hierfür ist nicht berichtet. Somit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Urasinski et al.

Studie: Urasinski et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Urasinski et al., 2015	Studienpublikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle eingeschlossenen und behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Valentino et al.

Studie: Valentino et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Valentino et al., 2014	Studienpublikation
ClinicalTrials.gov, 2011 (NCT00364182)	Registereintrag

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Crossover-Studie, in welcher Nonacog alfa einmal wöchentlich mit Nonacog alfa zweimal wöchentlich verglichen wurde. Die Studie enthält jedoch keinen randomisierten Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

Es handelt sich um eine open-label Studie.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von 47 randomisierten Patienten wurden nur 44 in der Analyse des vorliegenden Endpunkts berücksichtigt. Der genaue Grund hierfür ist nicht berichtet. Aufgrund der geringen Anzahl der fehlenden Patienten wird hierin keine relevante Verzerrung gesehen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden im Dossier auf Basis der geplanten Behandlungsfrequenz geschätzt.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden bei der Analyse nur Patienten ohne relevante Protokollverletzung berücksichtigt, für die sowohl eine PK-Messung nach 0 Stunden als auch eine PK-Messung nach 0.5 Stunden verfügbar war. Ergebnisse werden nur von 41 bzw. 43 von insgesamt 47 randomisierten Patienten berichtet. Eine Verzerrung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienpublikation deutet daraufhin, dass alle 50 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, bei der Analyse des vorliegenden Endpunkts berücksichtigt wurden; dies wird jedoch nicht explizit erwähnt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse des SF-36 wurden nur 40 von 47 randomisierten Patienten berücksichtigt. Der genaue Grund hierfür ist nicht berichtet. Eine Verzerrung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine Einstufung vorgenommen, da die Studie in Bezug auf den interessierenden Vergleich zwischen verschiedenen FIX-Produkten nicht als randomisierte vergleichende Studie zu werten ist.

Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Windyga et al.

Studie: Windyga et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Windyga et al., 2015a	Studienpublikation
Windyga et al., 2015b	Studienpublikation
PharmNet.Bund, 2016b	Ergebnisbericht
ClinicalTrials.gov, 2015a (NCT01174446)	Registereintrag

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:

Eine Randomisierung wurde ausschließlich in Bezug auf die Behandlung während der PK-Phase vorgenommen. Danach erhielten alle Patienten eine Behandlung mit Nonacog gamma als Prophylaxe oder als Bedarfsbehandlung. Die Studie wird daher als nichtrandomisiert eingestuft.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

Anmerkung in Bezug auf die randomisierte PK-Phase: Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

Die Patienten in der Studie erhielten eine Prophylaxe oder eine Bedarfsbehandlung. Patienten, die eine Bedarfsbehandlung erhielten wurden erst eingeschlossen, nachdem alle Patienten mit Prophylaxe die Studie bereits abgeschlossen hatten.

2.

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

Anmerkung: Während der PK-Phase wurde verdeckt, welche Formulierung die Patienten erhielten.

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:

Es gibt keine Hinweise darauf, dass versucht wurde, eine Vergleichbarkeit der Gruppen sicherzustellen. Von einer Vergleichbarkeit der Gruppen wird daher nicht ausgegangen.

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

Eine Verblindung erfolgte ausschließlich in Bezug auf die Behandlung während der PK-Phase.

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

Eine Verblindung erfolgte ausschließlich in Bezug auf die Behandlung während der PK-Phase.

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Bezug auf diesen Endpunkt erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse der Blutungsraten in der Prophylaxe, wurden nur Patienten, die mindestens drei Monate lang behandelt wurden, berücksichtigt. Insgesamt liegen von 70 der 73 behandelten Patienten Ergebnisse vor. Es wird hierin keine relevante Verzerrung gesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Faktorverbrauch in der Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Bezug auf diesen Endpunkt erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse des vorliegenden Endpunkts wurden alle Patienten, die eine prophylaktische Behandlung erhielten, berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PK-Untersuchung erfolgte anhand eines doppelblinden crossover Designs.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wurden 32 Patienten randomisiert; in der Studienpublikation (Windyga et al., 2014b) werden nur Ergebnisse von 25 Patienten berichtet. Der Grund hierfür ist unklar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Bezug auf diesen Endpunkt erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse des vorliegenden Endpunkts wurden alle in der Studie behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Bezug auf diesen Endpunkt erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse des SF-36 wurden nur 53 von insgesamt 59 randomisierten Patienten mit Prophylaxe berücksichtigt. Der genaue Grund hierfür ist nicht berichtet. Eine Verzerrung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Bezug auf diesen Endpunkt erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Bezug auf diesen Endpunkt erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Bezug auf diesen Endpunkt erfolgte keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Tabelle 4-139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie mit der Registernummer NCT00484185

Studie: NCT00484185

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ClinicalTrials.gov, 2013 (NCT00484185)	Registereintrag

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend – für die Studie sind keine unterschiedlichen Gruppen definiert.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend – für die Studie sind keine unterschiedlichen Gruppen definiert.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie, in der die Routinebehandlung beobachtet werden sollte.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie, in der die Routinebehandlung beobachtet werden sollte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

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

ja nein

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

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie, in der die Routinebehandlung beobachtet werden sollte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts berücksichtigte nur 135 von insgesamt 183 Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der verfügbaren Informationen nicht bewertbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie, in der die Routinebehandlung beobachtet werden sollte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts berücksichtigte nur 135 von insgesamt 183 Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie, in der die Routinebehandlung beobachtet werden sollte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte Studie.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie, in der die Routinebehandlung beobachtet werden sollte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle behandelten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung erkennbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Basis der vorliegenden Informationen sind keine weiteren Aspekte erkennbar.

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 nichtrandomisierte 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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