

IQWiG-Berichte – Nr. 661

Emicizumab (Hämophilie A) –

Addendum zum Auftrag A18-20

Addendum

Auftrag: A18-49
Version: 1.0
Stand: 29.08.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Emicizumab (Hämophilie A) – Addendum zum Auftrag A18-20

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.08.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-49

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Virginia Seiffart
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Emicizumab, Hämophilie A, Nutzenbewertung

Keywords: Emicizumab, Hemophilia A, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 HAVEN 1: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	2
2.2 Indirekter Vergleich	2
2.3 Vorher-nachher-Vergleiche	4
2.4 Zusammenfassung	6
3 Literatur	7
Anhang A – Studie HAVEN 1	8
A.1 – Ergebnisse.....	8
A.2 – Nebenwirkungen.....	13
Anhang B – Indirekter Vergleich: Ergebnisse	14
Anhang C – Vorher-nachher-Vergleiche	21
C.1 – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien.....	21
C.2 – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten \geq 12 Jahre): Ergebnisse	29
C.3 – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten $<$ 12 Jahre): Ergebnisse	32
C.4 – Vorher-nachher-Vergleiche: nachgereichte Daten aus der Stellungnahme zur Teilpopulation der „formal therapietreuen“ Patienten.....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, Studie HAVEN 1: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.....	8
Tabelle 2: Ergebnisse (Endpunktkategorien, stetig) – RCT, Studie HAVEN 1: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.....	10
Tabelle 3: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, Studie HAVEN 1: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.....	13
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität: Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA	14
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA	17
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA	19
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien –Vorher-nachher- Vergleich: Behandlung mit FEIBA ^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab.....	21
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen –Vorher-nachher-Vergleich: Behandlung mit FEIBA vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA ^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab	25
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA ^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab	27
Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – Vorher- nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA ^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab	29
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA ^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab.....	31
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – Vorher- nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA ^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab	32
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA ^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab.....	33
Tabelle 15: Patientencharakteristika – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Erwachsene/Jugendliche) – Daten aus Stellungnahme ([3], Tabelle 3) zur Teilpopulation der „formal therapietreuen Patienten“	34

Tabelle 16: Patientencharakteristika – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Kinder) – Daten aus Stellungnahme ([3], Tabelle 4) zur Teilpopulation der „formal therapietreuen Patienten“	37
Tabelle 17: Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Erwachsene/Jugendliche) – Daten aus Stellungnahme ([3], Tabelle 1) zur Teilpopulation der „formal therapietreuen Patienten“	40
Tabelle 18: Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Kinder) – Daten aus Stellungnahme ([3], Tabelle 2) zur Teilpopulation der „formal therapietreuen Patienten“	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	annualisierte Blutungsrate
BE	Bethesda-Einheit
EQ-5D	European Quality of Life-5-Dimensions
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypass Activity (Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Haem-A-QoL	hämophiliespezifischer Lebensqualitätsfragebogen
Haemo-QoL	hämophiliespezifischer Lebensqualitätsfragebogen
Haemo-QoL SF	Haemo-QoL short form
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.08.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-20 (Emicizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) HAVEN 1 zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vorgelegt. In der Nutzenbewertung wurde diese Studie nicht eingeschlossen, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität nicht umgesetzt ist.

In seinem Dossier hat der pU des Weiteren einen adjustierten indirekten Vergleich zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten über den Brückenkompator Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vorgelegt. In der Nutzenbewertung wurde dieser aufgrund der fehlenden Ähnlichkeit der vom pU vorgelegten Studien HAVEN 1, PROOF und ProFEIBA nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Der pU hat in seinem Dossier außerdem 2 Vorher-nachher-Vergleiche zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten vorgelegt. Diese Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 als auch an einer der Studien HAVEN 1 (Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen haben. In der Nutzenbewertung wurden beide Vergleiche nicht eingeschlossen, da ein großer Teil der vom pU betrachteten Teilpopulationen der Studie BH29768 keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat.

In seiner Stellungnahme [3] hat der pU ergänzende Auswertungen zu den beiden Vorher-nachher-Vergleichen vorgelegt, die auf Teilpopulationen mit einer sogenannten „formal therapietreuen“ Routineprophylaxe mit FEIBA beruhen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie HAVEN 1 und der weiteren vorgelegten Vergleiche (indirekte Vergleiche, Vorher-nachher-Vergleiche) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier sowie der mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 HAVEN 1: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Der pU hat in seinem Dossier [2] die Studie HAVEN 1 vorgelegt. Diese vergleicht in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern. Weitere Angaben zu den Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studie HAVEN 1 wurden bereits in der Dossierbewertung A18-20 in Abschnitt 2.3.2 und in Anhang A.1 (Tabelle 10 bis Tabelle 12) dargestellt [1].

Wie bereits in der Dossierbewertung von Emicizumab erläutert [1], ist der vom pU vorgelegte direkte Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da die im Vergleichsarm eingesetzte Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Ergebnisse der Studie HAVEN 1

Unabhängig davon, dass in der Kontrollgruppe der HAVEN 1-Studie nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA untersucht wurde, sind die Ergebnisse der Studie HAVEN 1 in Anhang A, Tabelle 1 bis Tabelle 3 dargestellt. Diese zeigen zusammenfassend:

- Unterschiede zugunsten von Emicizumab:
 - Morbidität: jährliche Blutungsrate (behandelte Blutungen, Gelenkblutungen), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität: Haem-A-QoL
- Unterschiede zuungunsten von Emicizumab:
 - Nebenwirkungen: Reaktionen an der Injektionsstelle

2.2 Indirekter Vergleich

Der pU hat in seinem Dossier [2] für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vorgelegt. Der pU schließt hierbei zu Emicizumab die Studie HAVEN 1 ein, zur Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA. Eine ausführliche Beschreibung der Studien sowie weitere Informationen zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika finden sich in der Dossierbewertung A18-20 in Abschnitt 2.3.2 sowie in Anhang A.1 (Tabelle 10 bis Tabelle 12) [1].

Wie bereits in der Dossierbewertung von Emicizumab erläutert [1], ist der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies ist darin begründet, dass die

vom pU eingeschlossenen Studien nicht ausreichend ähnlich sind. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung in Abschnitt 2.3.2.

Durch den indirekten Vergleich ermittelte Ergebnisse

Unabhängig von der fehlenden Ähnlichkeit der zugrunde liegenden Studien sind die durch den indirekten Vergleich ermittelten Ergebnisse in Anhang B, Tabelle 4 bis Tabelle 6 dargestellt. Diese zeigen zusammenfassend:

- keine Unterschiede zugunsten von Emicizumab (unter der Annahme, dass es sich bei der jährlichen Blutungsrate um „alle“ Blutungen handelt)
- keine Unterschiede zuungunsten von Emicizumab

Weitere Anmerkungen zu den in Anhang B dargestellten Ergebnissen

Berechnung der Ergebnisse

Der pU hatte in seinem Dossier die Ergebnisse einmal aus dem indirekten Vergleich der Studien HAVEN 1 und PROOF und einmal aus dem indirekten Vergleich der Studien HAVEN 1 und ProFEIBA berechnet, aber keine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien PROOF und ProFEIBA vorgenommen, bevor er den indirekten Vergleich berechnet. Für die Berechnung des indirekten Vergleichs im vorliegenden Addendum wurden hiervon abweichend die beiden Studien PROOF und ProFEIBA über ein Metaanalyse-Modell mit festem Effekt zunächst zusammengefasst und dann die gepoolte Effektschätzung für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher eingesetzt [4].

Jährliche Blutungsraten

Wie in der Dossierbewertung A18-20 bereits beschrieben, ist für die jährliche Blutungsrate (ABR) unklar, ob es sich bei den in den Studien PROOF und ProFEIBA erhobenen Blutungen um behandelte Blutungen oder um alle Blutungen handelt, da dies nicht aus den Publikationen zu den Studien PROOF und ProFEIBA hervorgeht. Der pU geht im Dossier davon aus, dass es sich bei den erhobenen Blutungen um behandelte Blutungen handelt. In der Stellungnahme zu der Dossierbewertung von Emicizumab [5] hat hingegen der für die Studien PROOF und ProFEIBA verantwortliche pU (Shire) angegeben, dass es sich bei den erhobenen Blutungen um alle Blutungen handelt. Daher sind von den in Tabelle 4 in Anhang B dargestellten Ergebnissen zur jährlichen Blutungsrate die Operationalisierung „alle Blutungen“ zu betrachten. Da Shire die Angabe, dass es sich um alle Blutungen handelt, nicht mit Quellen belegt hat, werden ergänzend auch die Ergebnisse unter Annahme dessen, dass es sich um behandelte Blutungen handelt, dargestellt (siehe Anhang B, Tabelle 4).

Für diejenigen Endpunkte, bei denen sich die Operationalisierungen zwischen den Studien maßgeblich unterscheiden, wurden keine Ergebnisse berechnet. Dies ist z. B. bei den Gelenkblutungen wie auch den Zielgelenkblutungen der Fall und entspricht der Einschätzung des pU im Dossier [2].

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei allen drei Studien zum indirekten Vergleich wurden schwerwiegende Blutungen als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst, obwohl es sich um Ereignisse der Grunderkrankung handelt. Da in den Studien insgesamt nur wenige SUE aufgetreten sind und sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zeigt, beeinflusst dies die Aussage zum Endpunkt SUE in der vorliegenden Datenkonstellation nicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ProFEIBA nicht erhoben. In der Studie PROOF sind für Patienten ≥ 18 Jahre keine verwertbaren Daten vorhanden, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten $> 30\%$ ist (Haem-A-QoL).

2.3 Vorher-nachher-Vergleiche

Der pU legt in seinem Dossier [2] 2 Vorher-nachher-Vergleiche zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA) vor. Diese Vergleiche basieren auf Daten von Hämophilie A-Patienten mit Faktor-VIII-Hemmkörpern, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 (Kohorte A: Patienten ≥ 12 Jahre; Kohorte B: Patienten < 12 Jahre, jeweilige Teilpopulation mit prophylaktischer Therapiestrategie) als auch an einer der Studien HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen haben. Eine weiterführende Beschreibung der Studien findet sich in der Dossierbewertung in den Abschnitten 2.3.2 (HAVEN 1) und 2.3.3 (BH29768 bzw. HAVEN 2). Weitere Informationen zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika finden sich in Anhang C.1, Tabelle 7 bis Tabelle 10 der vorliegenden Bewertung.

Wie bereits in der Dossierbewertung von Emicizumab erläutert [1], sind beide vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleiche nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. So hat der pU nicht gewährleistet, dass in den Studien ähnliche Bedingungen für eine adäquate prophylaktische Behandlung vorliegen (kontrollierte Studienbedingungen in den HAVEN-Studien vs. unkontrollierte Beobachtungen in der Studie BH29768). Aus den Studienunterlagen ließ sich zudem entnehmen, dass ein großer Teil der betrachteten Teilpopulationen der Studie BH29768 keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat. Eine ausführliche Beschreibung findet sich im Abschnitt 2.3.3.1 der Dossierbewertung.

Zusätzlich ist für die Patienten, die in der Studie BH29768 beobachtet wurden, das Kriterium der Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht erfüllt (Kohorte B, Patienten < 12 Jahre) bzw. fraglich (Kohorte A, Patienten ≥ 12 Jahre). In der Kohorte B lag die mediane Beobachtungsdauer der Patienten, die eine prophylaktische Therapiestrategie erhielten ($n = 13$), bei 17,9 Wochen, wobei nur 21 % der Patienten 24 Wochen oder länger beobachtet wurden. In der gesamten Kohorte A lag die mediane Beobachtungsdauer der Patienten, die

eine prophylaktische Therapiestrategie erhielten (n = 28), bei 26,9 Wochen, allerdings wurden nur 62 % der Patienten 24 Wochen oder länger beobachtet. Da nur ein Teil dieser Patienten in den Vorher-nachher-Vergleich einging bleibt unklar, wie lange diese Patienten letztlich beobachtet wurden.

Durch die Vorher-nachher-Vergleiche ermittelte Ergebnisse

Unabhängig von der fehlenden Eignung der Vorher-nachher-Vergleiche sind die hierdurch ermittelten Ergebnisse in Anhang C.2, Tabelle 11 und Tabelle 12 für Patienten ≥ 12 Jahre bzw. in Anhang C.3, Tabelle 13 und Tabelle 14 für Patienten < 12 Jahre angegeben. Diese zeigen zusammenfassend für beide Patientengruppen:

- Unterschiede zugunsten von Emicizumab:
 - Morbidität: jährliche Blutungsrate (behandelte Blutungen, Gelenkblutungen)
- keine Unterschiede zuungunsten von Emicizumab

Ergänzende Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten

Mit der Stellungnahme zu der Dossierbewertung zu Emicizumab [3] hat der pU Ergebnisse zu einer Teilpopulation „formal therapietreuer“ Patienten der beiden Vorher-nachher-Vergleiche vorgelegt, aufgeteilt nach Alter (Patienten ≥ 12 Jahre bzw. Patienten < 12 Jahre), allerdings selektiv nur für 3 Blutungsendpunkte sowie die Patientencharakteristika der Teilpopulationen. Der pU definiert dabei „formal therapietreue“ Patienten folgendermaßen:

- ≥ 80 % der Applikationen mit korrekter Dosierung und
- ≥ 80 % der Applikationen mit korrekter Frequenz in Bezug auf die jeweilig initial verschriebene Dosis und Frequenz

Bei der vom pU präsentierte Teilpopulation der „formal therapietreuen“ Patienten handelt es sich jeweils um sehr kleine Patientengruppen (N = 7, Patienten ≥ 12 Jahre, N = 6, Patienten < 12 Jahre). Diese weisen im Vergleich zur ursprünglich vom pU präsentierten Teilpopulation aller Patienten, die während der Studie BH29768 eine prophylaktische Therapie erhalten haben sollten, deutlich höhere Blutungsraten auf. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass durch das vom pU gewählte Kriterium eine Population mit besonders hohem Blutungsrisiko identifiziert wurde, die nicht für die Hämophilie-Patienten per se repräsentativ ist. Unabhängig davon wurde in den HAVEN-Studien die Behandlung unter kontrollierten Studienbedingungen durchgeführt, während die Behandlung in der Studie BH29768 einer unkontrollierten Beobachtung entspricht. Vor diesem Hintergrund lassen sich die in der Studie BH29768 erreichten Blutungsraten nach wie vor nicht sinnvoll interpretieren. Der pU legt keine Daten bezüglich der Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen vor. Daher lässt sich auch auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Zusatznutzen von Emicizumab treffen.

Die vom pU vorgelegten ergänzenden Daten zur Teilpopulation der „formal therapietreuen“ Patienten sind in Anhang C.4, Tabelle 15 bis Tabelle 18 wie vorgelegt dargestellt.

2.4 Zusammenfassung

Wie bereits in der Dossierbewertung von Emicizumab erläutert, sind die vom pU vorgelegten Vergleiche (direkter Vergleich, indirekter Vergleich und Vorher-nachher-Vergleiche) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Emicizumab aus der Dossierbewertung A18-20 nicht.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emicizumab (Hämophilie A): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-20 [online]. 27.06.2018 [Zugriff: 03.07.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 642). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-20_Emicizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Roche Pharma. Emicizumab (Hemlibra): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.03.2018 [Zugriff: 18.07.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/#tab/dossier>.
3. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 642: Emicizumab (Hämophilie A); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-20. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
5. Shire. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 642: Emicizumab (Hämophilie A); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-20. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Baxalta now part of Shire. 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: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.11.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00851721>.
8. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors: study BH29884; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
9. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1684-1692.
10. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(1): 65-72.

Anhang A – Studie HAVEN 1**A.1 – Ergebnisse**Tabelle 1: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, Studie HAVEN 1:
Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Emicizumab		Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten		Gruppenunterschied ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	
HAVEN 1					
Morbidität					
jährliche Blutungsrate					
behandelte Blutungen	35	3,5 [0,83; 9,46] ^b	18	26,2 [17,17; 38,37] ^b	0,13 [0,06; 0,28]; < 0,001 ^c
Gelenkblutungen	35	1,0 [0,03; 5,57] ^b	18	8,1 [3,55; 15,95] ^b	0,11 [0,03; 0,52]; 0,005 ^c
ergänzend dargestellt:					
alle Blutungen	35	6,3 [2,37; 13,45] ^b	18	30,8 [20,89; 43,76] ^b	0,20 [0,10; 0,38]; < 0,001 ^c
Zielgelenkblutungen	35	0,4 [0,00; 4,48] ^b	18	6,2 [2,32; 13,34] ^b	0,05 [0,01; 0,23]; < 0,001 ^c
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	34	0 (0)	18	0 (0)	n. b.
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	34	29 (85,3) ^d	18	9 (50,0) ^d	–
SUEs	34	4 (11,8) ^d	18	4 (22,2) ^d	0,53 [0,15; 1,87]; 0,401 ^e
Abbruch wegen UEs	34	2 (5,9)	18	0 (0)	– ^f ; 0,400 ^e
thromboembolische Ereignisse	34	1 (2,9)	18	1 (5,6)	0,53 [0,04; 7,97]; 0,735 ^e
thrombotische Mikroangiopathie	34	1 (2,9)	18	0 (0)	– ^f ; 0,568 ^e
Reaktion an der Injektionsstelle (PT)	34	8 (23,5)	18	0 (0)	9,23 [0,56; 151,30] ^g ; 0,025 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, Studie HAVEN 1:
Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
(Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: beobachtete ABR (Effekt und KI bzw. Quartile) aus Studienbericht</p> <p>c: Effekt, KI und p-Wert: Generalisiertes lineares Modell mit negativ binomial verteilter Zielvariable – stratifiziert nach Anzahl an Blutungen vor Studieneintritt – Daten aus dem Studienbericht</p> <p>d: schwerwiegende Blutungen sind enthalten (MedDRA SMQ Blutungen: N/n: 34/1 vs. 18/2), nicht schwerwiegende Blutungen wurden nicht als UEs erfasst</p> <p>e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>f: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>g: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 2: Ergebnisse (Endpunktkategorien, stetig) – RCT, Studie HAVEN 1:
Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Emicizumab			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 25 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 25 MW (SE) ^b	
HAVEN 1							
Morbidität							
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS ^d	29	72,7 (20,3)	10,7 (17,2) ^e	16	78,4 (13,6)	-2,0 (15,0) ^e	9,72 [1,82; 17,62]; 0,017 Hedges' g: 0,74 [0,11; 1,37] ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Haem-A-QoL ^{g,h}	25	38,1 (18,0)	-10,7 (14,1) ^e	14	45,1 (15,8)	2,5 (8,6) ^e	-14,01 [-22,45; -5,56]; 0,002 Hedges' g: -1,06 [-1,76; -0,36] ^f
körperliche Gesundheit	25	52,41 (21,03)	-19,80 (21,82) ^e	14	57,19 (20,81)	0,36 (16,46) ^e	-21,55 [-35,22; -7,89]; 0,003 Hedges' g: -1,01 [-1,71; -0,32] ^f
Gefühle	25	18,51 (24,97)	-14,83 (4,09)	14	41,07 (30,59)	6,70 (5,46)	-21,52 [-35,38; -7,67]; 0,003 Hedges' g: -1,00 [-1,69; -0,30] ^f
Einstellung zu sich selbst	25	28,65 (23,43)	-12,90 (3,49)	14	53,21 (19,96)	3,93 (4,82)	-16,83 [-28,92; -4,74]; 0,008 Hedges' g: -0,89 [-1,58; -0,21] ^f
Sport & Freizeit ⁱ			keine verwertbaren Daten ⁱ				
Arbeit und Schule	15		keine verwertbaren Daten ⁱ				
Umgang mit der Hämophilie	25	22,12 (25,05)	-3,67 (3,64)	14	30,36 (18,38)	6,86 (4,96)	-10,53 [-23,01; 1,96]; 0,096

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Endpunktkategorien, stetig) – RCT, Studie HAVEN 1:
Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
(Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Emicizumab			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 25 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 25 MW (SE) ^b	
HAVEN 1							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Haem-A-QoL ^{g,h}							
Behandlung	25	22,84 (22,94)	-10,64 (2,96)	14	47,32 (18,38)	4,32 (4,18)	-14,96 [-25,36; -4,56]; 0,006 Hedges' g: -0,92 [-1,61; -0,23] ^f
Gedanken über die Zukunft	25	29,81 (22,43)	-15,71 (3,91)	14	51,79 (23,34)	0,33 (5,32)	-16,04 [-29,44; -2,63]; 0,021 Hedges' g: -0,77 [-1,45; -0,09] ^f
Familien- planung	9		keine verwertbaren Daten ⁱ				
Beziehungen oder Partnerschaft	25	20,51 (32,68)	-1,71 (4,13)	14	21,43 (19,53)	2,26 (5,60)	-3,98 [-18,10; 10,15] 0,571
Haemo-QoL SF ^j			keine verwertbaren Daten ^k				

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Endpunktkategorien, stetig) – RCT, Studie HAVEN 1:
Routinephylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
(Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Ergebnis aus ANCOVA, sofern nicht anders angegeben</p> <p>c: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Baselinewerte und Interaktion von Baselinewerten und Behandlung.</p> <p>d: Die VAS des EQ-5D erfasst den subjektiven Gesundheitszustand der Patienten und kann einen Wertebereich von 0 bis 100 annehmen. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>e: Werte der beobachteten Population zu Studienende, Mittelwert (Standardabweichung)</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>g: Bei dem Haem-A-QoL handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hämophilie-Patienten. Er besteht aus 46 Items in 10 Domänen, aus deren Mittelwert ein Gesamtscore gebildet wird. Die Domänen wie auch der Gesamtscore bilden einen Wertebereich von 0 bis 100 ab. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>h: Für Patienten ≥ 18 Jahre wurde der krankheitsspezifische Fragebogen Haem-A-QoL verwendet. In der Studie HAVEN 1 waren 31 Patienten im Interventionsarm und 16 Patienten im Vergleichsarm ≥ 18 Jahre.</p> <p>i: Für diese Domäne liegen für weniger als 70 % der erwachsenen Patienten Werte vor. Aus den Studienunterlagen lässt sich nicht entnehmen, ob die fehlenden Werte darauf zurückzuführen sind, dass die Patienten die Fragen dieser Domäne nicht beantwortet haben oder, ob sie angegeben haben, dass diese Fragen für sie nicht zutreffen (Antwortoption: „not applicable“).</p> <p>j: Für Patienten < 18 Jahre wurde der Fragebogen Haemo-QoL SF verwendet.</p> <p>k: Die Daten werden übereinstimmend mit der Einschätzung des pU nicht dargestellt, da der Anteil der Patienten < 18 Jahre zu gering war (4 Patienten im Interventionsarm und 2 Patienten im Vergleichsarm).</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; Haem-A-QoL: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen; Haemo-QoL: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen; Haemo-QoL-SF: Haemo-QoL-Short Form; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

A.2 – Nebenwirkungen

Tabelle 3: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, Studie HAVEN 1: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Routineprophylaxe mit Emicizumab N = 34	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten N = 18
HAVEN 1		
Gesamtrate UEs	29 (85,3)	9 (50,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (35,3)	6 (33,3)
Infektion der oberen Atemwege	7 (20,6)	3 (16,7)
Nasopharyngitis	1 (2,9)	2 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (38,2)	2 (11,1)
Reaktion an der Injektionsstelle	8 (23,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (17,6)	2 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (17,6)	2 (11,1)
Haemarthros	0 (0)	2 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (20,6)	1 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (5,9)	2 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (5,9)	2 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (11,8)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Indirekter Vergleich: Ergebnisse

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity: Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Gruppenunterschied ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	
Morbidity					
jährliche Blutungsrate					
alle Blutungen					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	35	6,3 [2,37; 13,45] ^b	18	30,8 [20,89; 43,76] ^b	0,20 [0,10; 0,38]; < 0,001 ^c
Annahme: alle Blutungen ^d					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
ProFEIBA	26 ^e	10,0 ^{f, g} [6,16; 13,84] ^h	26 ^e	26,2 ^{f, g} [20,74; 31,66] ^h	0,38 [0,21; 0,68] ⁱ ; k. A.
PROOF	17	11,5 ^g [k. A.]	19	33,1 ^g [k. A.]	0,37 [0,21; 0,67]; < 0,001 ^j
Gesamt	Heterogenität: Q = 0,01; I ² = 0 %; p = 0,931				0,37 [0,25; 0,56]; < 0,001 ^k
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:					0,53 [0,25; 1,15]; 0,109
ergänzend dargestellt:					
behandelte Blutungen					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	35	3,5 [0,83; 9,46] ^b	18	26,2 [17,17; 38,37] ^b	0,13 [0,06; 0,28]; < 0,001 ^c
Annahme: behandelte Blutungen ^d					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
ProFEIBA	26 ^e	10,0 ^{f, g} [6,16; 13,84] ^h	26 ^e	26,2 ^{f, g} [20,74; 31,66] ^h	0,38 [0,21; 0,68] ⁱ ; k. A.
PROOF	17	11,5 ^g [k. A.]	19	33,1 ^g [k. A.]	0,37 [0,21; 0,67]; < 0,001 ^j
Gesamt	Heterogenität: Q = 0,01; I ² = 0 %; p = 0,931				0,37 [0,25; 0,56]; < 0,001 ^k
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:					0,35 [0,14; 0,84]; 0,020

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity: Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Gruppenunterschied ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	
Gelenkblutungen					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	35	1,0 [0,03; 5,57] ^b	18	8,1 [3,55; 15,95] ^b	0,11 [0,03; 0,52]; 0,005 ^c
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
ProFEIBA	26 ^e	8,4 ^f [k. A.]	26 ^e	21,6 ^f [k. A.]	0,39 [0,31; 0,49] ^m ; k. A.
PROOF	17	10,1 ^g [k. A.]	19	30,1 ^g [k. A.]	0,33 [0,28; 0,40] ^m ; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 1,27; I ² = 21,5 %; p = 0,259				0,35 [0,31; 0,40]; < 0,001 ^k
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					– ⁿ
ergänzend dargestellt:					
Zielgelenkblutungen					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	35	0,4 [0,00; 4,48] ^b	18	6,2 [2,32; 13,34] ^b	0,05 [0,01; 0,23]; < 0,001 ^c
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
ProFEIBA	26 ^e	4,92 ^f [k. A.]	26 ^e	17,38 ^f [k. A.]	0,28 [0,22; 0,37] ^m ; k. A.
PROOF	17	k. A.	19	k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					– ⁿ

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity: Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: beobachtete ABR (Effekt und KI bzw. Quartile) aus Studienbericht bzw. Studienregister [7,8]</p> <p>c: Effekt, KI und p-Wert: Generalisiertes lineares Modell mit negativ-binomial verteilter Zielvariable - stratifiziert nach Anzahl an Blutungen vor Studieneintritt; Daten aus dem Studienbericht</p> <p>d: unklar, ob die Angaben aus dem Dossier des pU alle oder behandelte Blutungen betreffen; In den Stellungnahmen zu A18-20 [5] hat der Sponsor der Studien PROOF und ProFEIBA angegeben, dass es sich bei den erhobenen Blutungen um alle Blutungen handelt, legt allerdings hierzu keine Quelle vor.</p> <p>e: Cross-over design: Von 34 randomisierten Patienten haben 26 beide Studienphasen abgeschlossen. Für die Berechnung des Effekts gingen Beobachtungen dieser Patienten unter beiden Behandlungen ein.</p> <p>f: Die Berechnung basiert auf den Angaben zu 6 Monaten in der Publikation [9] zur Auswertung der beobachteten ABR von beiden Phasen der Cross-over-Studie (26 Patienten).</p> <p>g: beobachtete ABR</p> <p>h: eigene Berechnung</p> <p>i: Effekt aus beobachteten Raten; KI: eigene Berechnung unter Verwendung des Standardfehlers aus dem negativ-binomialen Regressionsmodell der Studie PROOF [10]</p> <p>j: KI: eigene Berechnung aus Ergebnissen zu dem negativ-binomialen Regressionsmodell; p-Wert: Ergebnis aus dem negativ-binomialen Regressionsmodell</p> <p>k: Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung</p> <p>l: indirekter Vergleich nach Bucher [4]; eigene Berechnung</p> <p>m: ohne Angaben zu statistischem Modell bzw. Berechnung</p> <p>n: indirekter Vergleich wird nicht berechnet, da die Endpunkte entweder unterschiedlich operationalisiert wurden (Zielgelenkblutungen) oder bei offensichtlich nicht vorhandener Ähnlichkeit nur unvollständige Angaben zur Operationalisierung vorliegen (Gelenkblutungen).</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA		Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	34	0 (0)	18	0 (0)	n. b.
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
Pro-FEIBA ^a	31	1 (3)	31	0 (0)	n. b.
PROOF	17	0 (0)	19	1 (5,3)	n. b.
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	34	29 (85,3) ^b	18	9 (50,0) ^b	–
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
Pro-FEIBA	31	17 (55) ^c	31	16 (52) ^c	–
PROOF	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	–
SUEs					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	34	4 (11,8) ^b	18	4 (22,2) ^b	0,53 [0,15; 1,87]; 0,401 ^d
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
Pro-FEIBA	31	4 (12,9) ^e ^f	31	3 (9,7) ^e ^f	1,33 [0,33; 5,47] ^e ; k. A.
PROOF	17	6 (35,3) ^e ^f	19	7 (36,8) ^e ^f	0,96 [0,40; 2,29] ^e ; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 0,16; I ² = 0%; p = 0,692				1,05 [0,50; 2,20]; 0,898 ^g
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^h:					0,50 [0,12; 2,18]; 0,360
Abbruch wegen UEs					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	34	2 (5,9)	18	0 (0)	– ⁱ ; 0,400 ^d
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
Pro-FEIBA	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PROOF	17	1 (5,9) ^e	19	1 (5,3) ^e	1,12 [0,08; 16,52] ^e ; > 0,999 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA		Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
thromboembolische Ereignisse					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	34	1 (2,9)	18	1 (5,6)	0,53 [0,04; 7,97]; 0,735 ^d
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
Pro-FEIBA	31	0 (0)	31	0 (0)	n. b.
PROOF	17	0 (0)	19	0 (0)	n. b.
thrombotische Mikroangiopathie					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	34	1 (2,9)	18	0 (0)	– ⁱ ; 0,568 ^d
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
Pro-FEIBA	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	–
PROOF	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	–
a: Zusätzlich verstarb 1 Patient nach der prophylaktischen Behandlung in der Auswaschphase und ging daher nicht in die Auswertung ein.					
b: schwerwiegende Blutungen sind enthalten (MedDRA SMQ Blutungen: N/n: 34/1 vs. 18/2), nicht schwerwiegende Blutungen wurden nicht als UEs erfasst					
c: SUEs sind nicht enthalten, unklar ob nicht schwerwiegende Blutungen als UEs erfasst wurden					
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])					
e: eigene Berechnung					
f: schwerwiegende Blutungen sind enthalten (Anzahl der betreffenden Patienten unklar)					
g: Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung					
h: indirekter Vergleich nach Bucher [4]; eigene Berechnung					
i: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ					
FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA

Endpunkt- kategorie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	Endpunkt Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Morbidity							
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS ^c							
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung							
HAVEN 1	29	72,7 (20,3)	10,7 (17,2)	16	78,4 (13,6)	-2,0 (15,0)	9,72 [1,82; 17,62]; 0,017 ^d
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung							
ProFEIBA	16	k. A.	9,0 (18,2)	16	k. A.	10,6 (17,4)	-1,6 [-13,94; 10,74] ^e ; 0,977
PROOF	11	62,4 (k. A.)	16,9 (18,5)	15	67,4 (k. A.)	1,6 (15,2)	15,3 [1,93; 28,67] ^e ; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 3,32; I ² = 69,8%; p = 0,069						6,17 [-2,89; 15,24]; 0,182 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							3,55 [-8,47; 15,57]; 0,563
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Haem-A-QoL ^{h,i}							
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung							
HAVEN 1	25	38,1 (18,0)	-10,7 (14,1)	14	45,1 (15,8)	2,5 (8,6)	-14,01 [-22,45; -5,56]; 0,002 ^d
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung							
ProFEIBA	Endpunkt nicht erhoben						
PROOF	keine verwertbaren Daten ^j						

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, Werte der beobachteten Population zu Studienende</p> <p>c: Die VAS des EQ-5D erfasst den subjektiven Gesundheitszustand der Patienten und kann einen Wertebereich von 0 bis 100 annehmen. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>d: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Baselinewerte und Interaktion von Baselinewerten und Behandlung</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung</p> <p>g: indirekter Vergleich nach Bucher [4]; eigene Berechnung</p> <p>h: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>i: Für Patienten ≥ 18 Jahre (HAVEN 1) bzw. für Patienten ≥ 16 Jahre (PROOF) wurde der krankheits-spezifische Fragebogen Haem-A-QoL verwendet.</p> <p>j: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten ist $> 30\%$.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; Haem-A-QoL: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Anhang C – Vorher-nachher-Vergleiche

C.1 – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien –Vorher-nachher-Vergleich: Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
HAVEN 1		siehe Dossierbewertung Emicizumab [1], Anhang A, Tabelle 10				
BH29768	nicht interventionell, prospektiv	Patienten mit angeborener Hämophilie A (alle Schweregrade) mit FVIII-Hemmkörpern und hohem Hemmkörpertiter (≥ 5BE) in der Krankheitsgeschichte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 2 Jahre: ≥ 2 Blutungen innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn ▪ ≥ 2 und < 12 Jahre: ≥ 4 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ ≥ 12 Jahre: ≥ 6 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn bei Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung oder 2 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn bei Patienten mit vorheriger Routineprophylaxe Patienten ≥ 12 Jahre mit angeborener Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper in der Krankheitsgeschichte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII-Aktivität < 1 % ▪ ≥ 5 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn bei Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung 	<u>Kohorte A:</u> Patienten ≥ 12 Jahre mit FVIII-Hemmkörpern unter Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (N = 103) <u>Kohorte B:</u> Patienten < 12 Jahre mit FVIII-Hemmkörpern unter Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (N = 24) <u>Kohorte C:</u> Patienten ≥ 12 Jahre ohne FVIII-Hemmkörper unter Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einer FVIII-Ersatztherapie (N = 94) ^c Davon betrachtete Teilpopulation: Kohorte A (n = 18 ^d) Kohorte B (n = 13 ^e)	Screening: 4 Wochen Beobachtungszeitraum und Dauer der Wirksamkeitserhebung (Median): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bedarfsbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte A: 25,4 Wochen ▫ Kohorte B: 31,2 Wochen ▫ Kohorte C: 27,7 Wochen ▪ Routineprophylaxe: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte A: 26,9 Wochen ▫ Kohorte B: 17,9 Wochen ▫ Kohorte C: 30,4 Wochen 	34 Zentren in Australien, China, Costa Rica, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, USA 05/2015–06/2017 Interimsanalyse: 02.09.2016 Finale Analyse: 27.06.2017	primär: ABR (behandelte Blutungen) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien –Vorher-nachher-Vergleich: Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
HAVEN 2	1-armig	<p>Patienten (< 12 Jahre; 12–17 Jahre mit einem Körpergewicht < 40 kg) mit angeborener Hämophilie A (alle Schweregrade) mit FVIII-Hemmkörpern und hohem Hemmkörper-Titer (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ABR (z. B. 3 Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen) bei Patienten ≥ 2 Jahre mit vorheriger Bedarfsbehandlung) ▪ unzureichende Blutungskontrolle (z. B. 2 Blutungen seit Beginn der Routineprophylaxe oder 1 lebensbedrohliche Blutung) bei Patienten ≥ 2 Jahre mit vorheriger Routineprophylaxe 	<p>Kohorte A: Emicizumab (N = 63)^f</p> <p>Davon betrachtete Teilpopulation: Emicizumab (n = 13)^e</p>	<p>Screening: bis 28 Tage</p> <p>Behandlung: 52 Wochen</p> <p>Beobachtung: 24 Wochen^g</p>	<p>25 Zentren in Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Spanien, Südafrika, Türkei, USA</p> <p>07/2016-laufend</p> <p>1. Interimsanalyse: 10/2016^h</p> <p>2. Interimsanalyse: 05/2017ⁱ</p> <p>geplantes Studienende: 07/2018</p>	<p>ABR (behandelte Blutungen), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien –Vorher-nachher-Vergleich: Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab (Fortsetzung)

- a: Fortführung der bisherigen prophylaktischen Therapiestrategie mit dem Bypassing-Präparat FEIBA
- b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- c: Kohorte C ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
- d: Patienten ≥ 12 Jahre, die in der Beobachtungsstudie BH29768 ≥ 12 Wochen prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden und anschließend in der Studie HAVEN 1 Emicizumab erhielten.
- e: Patienten < 12 Jahre, die in der Beobachtungsstudie BH29768 ≥ 12 Wochen prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden und anschließend in der Studie HAVEN 2 Emicizumab erhielten. Gemäß Studienbericht der Studie BH29768 haben 12 der 13 Patienten eine prophylaktische Therapiestrategie erhalten.
- f: Mit dem Amendment 3 des Studienprotokolls vom 01.09.2017 führt der pU bei der Festlegung der Studienpopulation zusätzliche Kohorten (Kohorte B und C) ein. Da bei diesen die Erhaltungsdosis von Emicizumab in von der Zulassung abweichenden Dosierungen (3 mg/kg bzw. 6 mg/kg) und Intervallen (alle 2 bzw. 4 Wochen) eingesetzt wird und keine weiteren Informationen in den Studienunterlagen vorliegen, werden diese hier nicht dargestellt.
- g: oder Möglichkeit die Therapie mit Emicizumab fortzusetzen
- h: Auswertung der Daten von 20 Patienten (≥ 2 bis < 12 Jahre), die im Median 12 Wochen mit Emicizumab behandelt wurden zur Beurteilung der initialen Dosierung für den Einschluss von Patienten < 2 Jahre in die Studie.
- i: nicht präspezifiziert; Daten sind im EPAR vorhanden und liegen den Zulassungsbehörden vor
- ABR: annualisierte Blutungsrate; BE: Bethesda-Einheit; FEIBA: Factor Eight Inhibitor Bypass Activity; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen –Vorher-nachher-Vergleich: Behandlung mit FEIBA vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab

Studie	Intervention / Vergleich
HAVEN 1	siehe Dossierbewertung Emicizumab [1], Anhang A, Tabelle 11
BH29768	Fortführung der bisherigen Therapie mit Bypassing-Präparaten; Betrachtung von Patienten, die eine prophylaktische Therapiestrategie mit FEIBA erhalten haben Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante Operationen während der Studie, mit Ausnahme kleiner Eingriffe (Zahnextraktion, Inzision, Darainage)
HAVEN 2	Routineprophylaxe mit Emicizumab: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: 3 mg/kg/Woche s.c. für 4 Wochen, ▪ danach Erhaltungsdosis: 1,5 mg/kg/Woche s.c. Hintergrundtherapie – Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente zur Kontrolle und Prophylaxe von Blutungsereignissen in niedrigster Dosis zum Erreichen einer Hämostase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rFVIIa nicht mehr als 90 µg als Initialdosis ▫ FEIBA in Kombination mit Emicizumab sollte vermieden werden, sofern andere Bypassing-Präparate bei Blutungsereignissen eingesetzt werden konnten; Behandlung mit FEIBA in niedrigster Dosis (nicht mehr als 50 IE/kg als Initialdosis) ▪ wiederholte Anwendungen von rFVIIa und FEIBA sollten unter medizinischer Aufsicht erfolgen Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten Nicht erlaubte Begleitbehandlung: ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn und während des gesamten Studienzeitraums: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente zur Beeinflussung der Hämostase (z. B. Aspirin, nicht selektive NSAR oder COX-2 Inhibitoren, oder Antikoagulantien [andere als zur Spülung, zum Erhalt oder zur Vermeidung von Verklumpungen des CVAD]), ausgenommen Medikamente zur Kontrolle von Blutungsepisoden oder im Zusammenhang mit kleineren chirurgischen Eingriffen oder Vorbeugung einer Verschlechterung bei Verletzungen ▪ systemische Immunmodulatoren (z. B. Rituximab, Kortikosteroide) andere als antiretrovirale Behandlungen ▪ elektive chirurgische Eingriffe (ausgenommen kleinere Prozeduren: Zahnextraktion, CVAD-Entfernung, Inzision und Drainage sowie Notoperationen)
CVAD: Central venous Access Device; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; IE: Internationale Einheit; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rFVIIa: rekombinanter Gerinnungsfaktor VIIa; s.c.: subkutan; vs.: versus	

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab

Studie Charakteristika Kategorie	Behandlung mit FEIBA ^a	Routineprophylaxe mit Emicizumab
	BH29768 (Kohorte A) ^b	HAVEN 1 (Arm C) ^b
	N ^c = 18	N ^c = 18
Alter [Jahre], MW (SD)	29 (18)	30 (18)
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	13 (72,2)	13 (72,2)
asiatisch	4 (22,2)	4 (22,2)
schwarz / afroamerikanisch	1 (5,6)	1 (5,6)
andere	0 (0)	0 (0)
Schweregrad der Hämophilie A, n (%)		
mild	0 (0)	0 (0)
mittelschwer	1 (5,6)	1 (5,6)
schwer	17 (94,4)	17 (94,4)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose [Monate], MW (SD)	k. A.	253,9 (142,4)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose [Monate], n (%)		
< 24 Monate	k. A.	1 (5,6)
24 bis < 48 Monate	k. A.	0 (0)
48 bis < 72 Monate	k. A.	0 (0)
≥ 72 Monate	k. A.	17 (94,4)
frühere ITI-Behandlung, n (%)		
ja	k. A.	10 (55,6)
nein	k. A.	8 (44,4)
Hemmkörper-Titer (BE) zu Baseline ^d , MW (SD)	k. A.	689,1 (1010)
höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE) zu Baseline ^d , n (%)		
< 5 BE	k. A.	0 (0)
≥ 5 BE	k. A.	18 (100)
unbekannt	k. A.	0 (0)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, MW (SD)	9,1 (10,7)	13,2 (10,3)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, n (%)		
< 9	11 (61,1)	8 (44,4)
≥ 9	7 (38,9)	10 (55,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Behandlung mit FEIBA ^a	Routineprophylaxe mit Emicizumab
	BH29768 (Kohorte A) ^b	HAVEN 1 (Arm C) ^b
	N ^c = 18	N ^c = 18
Zielgelenke vor Studieneintritt, n (%)		
kein Zielgelenk	8 (44,4)	8 (44,4)
Zielgelenk (jeglicher Art)	10 (55,6)	10 (55,6)
1 Gelenk	1 (10,0)	1 (10,0)
> 1 Gelenk	9 (90,0)	9 (90,0)
Therapieabbruch, n (%)	–	k. A.
Studienabbruch, n (%)	–	k. A.
<p>a: Fortführung der bisherigen prophylaktischen Therapiestrategie mit dem Bypassing-Präparat FEIBA. b: Teilpopulation der Patienten, die sowohl in Kohorte A der Studie BH29768 wie auch in Arm C der Studie HAVEN 1 eingeschlossen waren. c: Anzahl eingeschlossener Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant d: Definition gemäß Einschlusskriterien für den Hemmkörper-Titer (BE) zu Studienbeginn: BH29768 und HAVEN 1: ≥ 5 BE BE: Bethesda-Einheiten; FEIBA: Factor Eight Inhibitor Bypass Activity; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; ITI: Immune Tolerance Induction; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab

Studie Charakteristika Kategorie	Behandlung mit FEIBA ^a	Routineprophylaxe mit Emicizumab
	BH29768 (Kohorte B) ^b	HAVEN 2 ^b
	N ^c = 13	N ^c = 13
Alter [Jahre], MW (SD)	7 (2)	8 (2)
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	9 (69,2)	9 (69,2)
asiatisch	3 (23,1)	3 (23,1)
schwarz / afroamerikanisch	0 (0)	0 (0)
andere	1 (7,7)	1 (7,7)
Schweregrad der Hämophilie A, n (%)		
mild	1 (7,7)	1 (7,7)
mittelschwer	0 (0)	0 (0)
schwer	12 (92,3)	12 (92,3)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose [Monate], MW (SD)	k. A.	80,1 (28)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose [Monate], n (%)		
< 24 Monate	k. A.	0 (0)
24 bis < 48 Monate	k. A.	3 (23,1)
48 bis < 72 Monate	k. A.	1 (7,7)
≥ 72 Monate	k. A.	9 (69,2)
frühere ITI-Behandlung, n (%)		
ja	k. A.	12 (92,3)
nein	k. A.	1 (7,7)
höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE) zu Baseline ^d , MW (SD)	k. A.	1099 (1962)
Hemmkörper-Titer (BE) zu Baseline ^d , n (%)		
< 5 BE	k. A.	0 (0)
≥ 5 BE	k. A.	13 (100)
unbekannt	k. A.	0 (0)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, MW (SD)	6,1 (3,0)	13,5 (10,7)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, n (%)		
< 9	12 (92,3)	7 (53,8)
≥ 9	1 (7,7)	6 (46,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Behandlung mit FEIBA ^a	Routineprophylaxe mit Emicizumab
	BH29768 (Kohorte B) ^b	HAVEN 2 ^b
	N ^c = 13	N ^c = 13
Zielgelenke vor Studieneintritt, n (%)		
kein Zielgelenk	8 (61,5)	8 (61,5)
Zielgelenk (jeglicher Art)	5 (38,5)	5 (38,5)
1 Gelenk	4 (80,0)	4 (80,0)
> 1 Gelenk	1 (20,0)	1 (20,0)
Therapieabbruch, n (%)	–	k. A.
Studienabbruch, n (%)	–	k. A.
<p>a: Fortführung der bisherigen prophylaktischen Therapiestrategie mit dem Bypassing-Präparat FEIBA b: Teilpopulation der Patienten, die sowohl in Kohorte B der Studie BH29768 wie auch in der Studie HAVEN 2 eingeschlossen waren. c: Anzahl eingeschlossener Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant d: Definition gemäß Einschlusskriterien für den Hemmkörper-Titer (BE) zu Studienbeginn: NIS und HAVEN 2: ≥ 5 BE</p> <p>BE: Bethesda-Einheiten; FEIBA: Factor Eight Inhibitor Bypass Activity; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; ITI: Immune Tolerance Induction; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

C.2 – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Ergebnisse

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Behandlung mit FEIBA ^a		Routineprophylaxe mit Emicizumab		Gruppenunterschied ^c ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
	BH29768 (Kohorte A) ^b		HAVEN 1 (Arm C) ^b		
	N ^d	ABR, MW [95 %-KI]	N ^d	ABR, MW [95 %-KI]	
Patienten ≥ 12 Jahre					
Morbidität					
jährliche Blutungsrate					
behandelte Blutungen	18	15,25 [10,54; 22,07]	18	1,85 [0,65; 5,30]	0,12 [0,05; 0,32]; < 0,001
Gelenkblutungen	18	3,04 [1,00; 9,23]	18	0,17 [0,06; 0,52]	0,06 [0,02; 0,15]; < 0,001
ergänzend dargestellt:					
alle Blutungen	18	25,22 [18,06; 35,22]	18	3,98 [1,94; 8,19]	0,16 [0,07; 0,34]; < 0,001
Zielgelenkblutungen	18	2,00 [0,55; 7,33]	18	0,13 [0,03; 0,52]	0,06 [0,03; 0,13]; < 0,001
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	18	0 (0)	18	0 (0) ^e	n. b.
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	18	12 (66,7)	18	17 (94,4)	–
SUEs	18	6 (33,3) ^f	18	4 (22,2) ^g	0,67 [0,25; 1,78]; 0,528 ^h
Abbruch wegen UEs	18	0 (0)	18	1 (5,6)	– ⁱ ; 0,525 ^h
thromboembolische Ereignisse	18	0 (0)	18	0 (0)	n. b.
thrombotische Mikroangiopathie	18	0 (0)	18	2 (11,1)	– ⁱ ; 0,202 ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab (Fortsetzung)

<p>a: Fortführung der bisherigen prophylaktischen Therapiestrategie mit dem Bypassing-Präparat FEIBA</p> <p>b: Teilpopulation der Patienten, die sowohl in Kohorte A der Studie BH29768 wie auch in Arm C der Studie HAVEN 1 eingeschlossen waren</p> <p>c: Emicizumab vs. FEIBA-Prophylaxe</p> <p>d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>e: 1 Todesfall trat nach dem Datenschnitt (Oktober 2016) auf</p> <p>f: In den SUEs wurden auch schwerwiegende Blutungen erfasst. Anteil Patienten mit schwerwiegenden Blutungen (MedDRA SMQ Blutungen) in der Gesamtpopulation der Kohorte A, Patienten, die ihre bisherige prophylaktische Therapiestrategie fortführten: N/n (%): 28/6 (21,4)</p> <p>g: es traten keine schwerwiegenden Blutungen auf</p> <p>h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>i: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten ≥ 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Behandlung mit FEIBA ^a BH29768 (Kohorte A) ^b			Routineprophylaxe mit Emicizumab HAVEN 1 (Arm C) ^b			Gruppenunter- schied ^c MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 25 MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 25 MW (SE)	
Patienten ≥ 12 Jahre							
Morbidity							
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS							
keine verwertbaren Daten ^d							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Haem-A-QoL ^e							
keine verwertbaren Daten ^d							
Haemo-QoL SF ^e							
keine verwertbaren Daten ^f							
<p>a: Fortführung der bisherigen prophylaktischen Therapiestrategie mit dem Bypassing-Präparat FEIBA</p> <p>b: Teilpopulation der Patienten, die sowohl in Kohorte A der Studie BH29768 wie auch in Arm C der Studie HAVEN 1 eingeschlossen waren</p> <p>c: Emicizumab vs. FEIBA-Prophylaxe</p> <p>d: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten ist > 30 %.</p> <p>e: Für Patienten ≥ 18 Jahre wurde der krankheitsspezifische Fragebogen Haem-A-QoL verwendet. Für Patienten 12 bis 17 Jahre wurde der Fragebogen Haemo-QoL SF verwendet.</p> <p>f: Die Daten werden nicht dargestellt, da der Anteil der Patienten 12 bis 17 Jahre zu gering war (N = 3 vs. 6). Der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten liegt zudem > 30 %.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; Haem-A-QoL: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen; Haemo-QoL: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen; Haemo-QoL-SF: Haemo-QoL-Short Form; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

C.3 – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Ergebnisse

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Behandlung mit FEIBA ^a BH29768 (Kohorte B) ^b		Routineprophylaxe mit Emicizumab HAVEN 2 ^b		Gruppenunterschied ^c ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
	N ^d	ABR, MW [95 %-KI]	N ^d	ABR, MW [95 %-KI]	
Patienten < 12 Jahre					
Morbidität					
Jährliche Blutungsrate					
behandelte Blutungen	13	16,81 [11,99; 23,56]	13	0,35 [0,13; 1,00]	0,02 [0,01; 0,06]; < 0,001
Gelenkblutungen	13	6,92 [4,27; 11,23]	13	0,15 [0,04; 0,51]	0,02 [0,01; 0,08]; < 0,001
ergänzend dargestellt:					
alle Blutungen	13	29,91 [18,94; 47,25]	13	4,69 [2,20; 10,00]	0,16 [0,07; 0,36]; < 0,001
Zielgelenkblutungen	13	n. b.	13	n. b.	n. b.
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	13	0 (0)	13	0 (0)	n. b.
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	13	8 (61,5)	13	13 (100,0)	–
SUEs	13	3 (23,1) ^e	13	4 (30,8) ^f	1,33 [0,38; 4,73]; 0,781 ^g
Abbruch wegen UEs	13	0 (0)	13	0 (0)	n. b.
thromboembolische Ereignisse	13	0 (0)	13	0 (0)	n. b.
thrombotische Mikroangiopathie	13	0 (0)	13	0 (0)	n. b.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, Mortality, Nebenwirkungen, dichotom) – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab (Fortsetzung)

a: Fortführung der bisherigen prophylaktischen Therapiestrategie mit dem Bypassing-Präparat FEIBA
b: Teilpopulation der Patienten, die sowohl in Kohorte B der Studie BH29768 wie auch in der Studie HAVEN 2 eingeschlossen waren
c: Emicizumab vs. FEIBA-Prophylaxe
d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
e: In den SUEs wurden auch schwerwiegende Blutungen erfasst. Anteil Patienten mit schwerwiegenden Blutungen (MedDRA SMQ Blutungen) in der Gesamtpopulation der Kohorte B, Patienten, die ihre bisherige prophylaktische Therapiestrategie fortführten: N/n (%): 14/4 (28,6)
f: schwerwiegende Blutungen sind enthalten (zur Anzahl der betreffenden Patienten finden sich keine Angaben)
g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])
ABR: annualisierte Blutungsrate; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – Vorher-nachher-Vergleich (Patienten < 12 Jahre): Behandlung mit FEIBA^a vs. Routineprophylaxe mit Emicizumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Behandlung mit FEIBA ^a BH29768 (Kohorte B) ^b			Routineprophylaxe mit Emicizumab HAVEN 2 ^b			Gruppenunter- schied ^c Effekt [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Patienten < 12 Jahre							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Haemo-QoL SF ^d		keine verwertbaren Daten ^e					
a: Fortführung der bisherigen prophylaktischen Therapiestrategie mit dem Bypassing-Präparat FEIBA							
b: Teilpopulation der Patienten, die sowohl in Kohorte B der Studie BH29768 wie auch in der Studie HAVEN 2 eingeschlossen waren							
c: Emicizumab vs. FEIBA-Prophylaxe							
d: Für Patienten < 12 Jahre wurde der Fragebogen Haemo-QoL SF verwendet.							
e: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten ist > 30 %.							
FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; Haemo-QoL: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen; Haemo-QoL-SF: Haemo-QoL-Short Form; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

C.4 – Vorher-nachher-Vergleiche: nachgereichte Daten aus der Stellungnahme zur Teilpopulation der „formal therapietreuen“ Patienten

Tabelle 15: Patientencharakteristika – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Erwachsene/Jugendliche) – Daten aus Stellungnahme ([3], Tabelle 3) zur Teilpopulation der „formal therapietreuen Patienten“

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Arm C} N = 18	Arm C _{NIS} N = 18	NIS _{Arm C} N = 7	Arm C _{NIS} N = 7
Geschlecht				
n	18	18	7	7
Männlich, n (%)	18 (100)	18 (100)	7 (100)	7 (100)
Alter (Jahre)				
n	18	18	7	7
Mittelwert (SD)	29,0 (17,5)	29,7 (17,5)	27,4 (16,1)	28,3 (16,1)
Median	23,5	24,0	22,0	22,0
Min – Max	12 – 66	12 – 67	14 – 58	15 – 59
Gewicht (kg)				
n	16	18	7	7
Mittelwert (SD)	68,8 (17,5)	69,3 (17,4)	72,5 (17,2)	74,7 (18,3)
Median	69,9	70,5	76,0	72,0
Min – Max	40 – 95,6	40 – 95	40 – 90	41 – 95
Abstammung (Anzahl; %)				
n	18	18	7	7
Amerikanische Ureinwohner	0	0	0	0
Asiatisch	4 (22,2)	4 (22,2)	3 (42,9)	3 (42,9)
Schwarz/Afroamerikanisch	1 (5,6)	1 (5,6)	0	0
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	0	0	0	0
Kaukasisch	13 (72,2)	13 (72,2)	4 (57,1)	4 (57,1)
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)				
n	18	18	7	7
Mild	0	0	0	0
Mittelschwer	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (14,3)	1 (14,3)
Schwer	17 (94,4)	17 (94,4)	6 (85,7)	6 (85,7)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose (Monate)				
n	-	18	-	7
Mittelwert (SD)	-	253,9 (142,4)	-	223,4 (125)
Median	-	213,8	-	207,8
Min – Max	-	24 – 578	-	24 – 425
n	-	18	-	7
< 24 Monate	-	1 (5,6)	-	1 (14,3)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Arm C} N = 18	Arm C _{NIS} N = 18	NIS _{Arm C} N = 7	Arm C _{NIS} N = 7
24 – < 48 Monate		0	-	0
48 – < 72 Monate	-	0	-	0
≥ 72 Monate	-	17 (94,4)	-	6 (85,7)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)				
n	-	18	-	7
Mittelwert (SD)	-	689,1 (1010)	-	693,3 (1338)
Median	-	249,5	-	204,8
Min – Max	-	22 – 3712	-	39 – 3712
n	-	18	-	7
< 5 BE	-	0	-	0
≥ 5 BE	-	18 (100,0)	-	7 (100,0)
Unbekannt	-	0	-	0
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)				
n	-	18	-	7
Ja	-	10 (55,6)	-	4 (57,1)
Nein	-	8 (44,4)	-	3 (42,9)
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)				
n	-	9	-	4
Mittelwert (SD)	-	8,5 (6,96)	-	6,9 (6,91)
Median	-	7,78	-	5,34
Min – Max	-	0,9 – 20,3	-	0,9 – 16,0
n	-	18	-	7
< 2 Jahre	-	2 (11,1)	-	1 (14,3)
2 – 5 Jahre	-	2 (11,1)	-	1 (14,3)
> 5 Jahre	-	5 (27,8)	-	2 (28,6)
Unbekannt	-	9 (50,0)	-	3 (42,9)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*				
n	-	18	-	7
Prothrombinkomplex-Konzentrat	-	18 (100,0)	-	7 (100,0)
Rekombinanter Faktor VIIa	-	1 (5,6)	-	0
FVIII	-	0	-	0
Andere	-	0	-	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt				
n	18	18	7	7
Mittelwert (SD)	9,1 (10,7)	13,2 (10,3)	12,1 (16,3)	17,4 (12,0)
Median	6	9,0	6	18,0
Min – Max	2 – 48	2 – 24	2 – 48	3 – 34
< 9	11 (61,1 %)	8 (44,4)	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)
≥ 9	7 (38,9 %)	10 (55,6)	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Arm C} N = 18	Arm CNIS N = 18	NIS _{Arm C} N = 7	Arm CNIS N = 7
Zielgelenke vor Studieneintritt				
n	18	18	7	7
Mittelwert (SD)	1,5 (1,6)	1,5 (1,6)	2 (2,1)	2 (2,1)
Median	1,5	1,5	2,0	2,0
Min – Max	0 – 5	0 – 5	0 – 5	0 – 5
Kein Zielgelenk	8 (44,4 %)	8 (44,4 %)	3 (42,9)	3 (42,9)
Zielgelenk (jeglicher Art)	10 (55,6 %)	10 (55,6 %)	4 (57,1)	4 (57,1)
1 Gelenk	1 (10,0 %)	1 (10,0 %)	0	0
>1 Gelenk	9 (90,0 %)	9 (90,0 %)	4 (100 %)	4 (100 %)
*Mehrfachnennung möglich Abkürzungen: -: Charakteristika im Rahmen der Studie nicht erhoben; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (2, 13, 14)				

Tabelle 16: Patientencharakteristika – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Kinder) – Daten aus Stellungnahme ([3], Tabelle 4) zur Teilpopulation der „formal therapietreuen Patienten“

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS ^{Prophy} HAVEN 2 N = 13	HAVEN 2 NIS ^{Prophy} N = 13	NIS ^{Prophy} HAVEN 2 N = 6	HAVEN 2 NIS ^{Prophy} N = 6
Geschlecht				
n	13	13	6	6
Männlich, n (%)	13 (100)	13 (100)	6 (100)	6 (100)
Alter (Jahre)				
n	13	13	6	6
Mittelwert (SD)	7,4 (2,2)	8,4 (2,2)	7,3 (2,0)	8,2 (2,2)
Median	8	9,1	6,5	7,4
Min – Max	3 – 11	4 – 12	6 – 11	6 – 12
Gewicht (kg)				
n	13	13	6	6
Mittelwert (SD)	30,3 (13,2)	31,8 (13,3)	24,0 (9,4)	25,6 (10,0)
Median	27,5	29,5	20,9	22,1
Min – Max	15 – 60	17 – 62	18 – 43	20 – 45
Abstammung (Anzahl; %)				
n	13	13	6	0
Asiatisch	3 (23,1)	3 (23,1)	2 (33,3)	2 (33,3)
Kaukasisch	9 (69,2)	9 (69,2)	4 (66,7)	4 (66,7)
Unbekannt	1 (7,7)	1 (7,7)	0	0
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)				
n	13	13	6	6
Mild	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (16,7)	1 (16,7)
Mittelschwer	0	0	0	0
Schwer	12 (92,3)	12 (92,3)	5 (83,3)	5 (83,3)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose (Monate)				
n	-	13	-	6
Mittelwert (SD)	-	80,1 (28,14)	-	75,6 (24,45)
Median	-	83,84	-	81,13
Min – Max	-	38 – 119	-	38 – 100
n	-	13	-	6
< 24 Monate	-	0	-	0
24 – < 48 Monate	-	3 (23,1)	-	1 (16,7)
48 – < 72 Monate	-	1 (7,7)	-	1 (16,7)
≥ 72 Monate	-	9 (69,2)	-	4 (66,7)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)				
n	-	13	-	6
Mittelwert (SD)	-	1099 (1962)	-	1796 (2716)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 13	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 13	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 6	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 6
Median	-	238	-	913
Min – Max	-	70 – 7200	-	70 – 7200
n	-	13	-	6
< 5 BE	-	0	-	0
≥ 5 BE	-	13 (100,0)	-	6 (100,0)
Unbekannt	-	0	-	0
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)				
n	-	13	-	6
Ja	-	12 (92,3)	-	6 (100,0)
Nein	-	1 (7,7)	-	0
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)				
n	-	11	-	6
Mittelwert (SD)	-	5,5 (3,06)	-	4,5 (2,58)
Median	-	5,22	-	4,14
Min – Max	-	1,23 – 9,84	-	1,23 – 8,13
n	-	13	-	6
< 2 Jahre	-	1 (7,7)	-	1 (16,7)
2 – 5 Jahre	-	4 (30,8)	-	2 (33,3)
> 5 Jahre	-	6 (46,2)	-	3 (50,0)
Unbekannt	-	2 (15,4)	-	0
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*				
n	-	13	-	6
Prothrombinkomplex-Konzentrat	-	12 (92,3)	-	6 (100,0)
Rekombinanter Faktor VIIa	-	1 (7,7)	-	0
FVIII	-	0	-	0
Andere	-	0	-	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt				
n	13	13	6	6
Mittelwert (SD)	6,1 (3,0)	13,5 (10,7)	5,2 (1,6)	18,2 (11,7)
Median	5,0	8,0	4,5	15,5
Min – Max	4 – 15	2 – 35	4 – 8	7 – 35
< 9	12 (92,3 %)	7 (53,8 %)	6 (100,0 %)	2 (33,3 %)
≥ 9	1 (7,7 %)	6 (46,2 %)	0	4 (66,7 %)
Zielgelenke vor Studieneintritt				
n	13	13	6	6
Mittelwert (SD)	0,5 (0,7)	0,5 (0,7)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)
Median	0,0	0,0	0	0
Min – Max	0 – 2	0 – 2	0 – 1	0 – 1
Kein Zielgelenk	8 (61,5 %)	8 (61,5 %)	4 (66,7 %)	4 (66,7 %)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS ^{Prophy} HAVEN 2 N = 13	HAVEN 2 NIS ^{Prophy} N = 13	NIS ^{Prophy} HAVEN 2 N = 6	HAVEN 2 NIS ^{Prophy} N = 6
Zielgelenk (jeglicher Art)	5 (38,5 %)	5 (38,5 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)
1 Gelenk	4 (80,0 %)	4 (80,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)
>1 Gelenk	1 (20,0 %)	1 (20,0 %)	0	0
*Mehrfachnennung möglich Abkürzungen: -: Charakteristika im Rahmen der Studie nicht erhoben; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (2, 15, 16)				

Tabelle 17: Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Erwachsene/Jugendliche) – Daten aus Stellungnahme ([3], Tabelle 1) zur Teilpopulation der „formal therapietreuen Patienten“

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Arm C} N = 18	Arm C _{NIS} N = 18	NIS _{Arm C} N = 7	Arm C _{NIS} N = 7
Alle Blutungsepisoden				
ABR [95% KI]	25,22 [18,06; 35,22]	3,98 [1,94; 8,19]	32,15 [18,95; 54,55]	8,39 [3,65; 19,29]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,16 [0,07; 0,34]		0,26 [0,10; 0,71]	
p-Wert	< 0,0001		0,0080	
Behandelte Blutungsepisoden				
ABR [95% KI]	15,25 [10,54; 22,07]	1,85 [0,65; 5,30]	13,71 [7,43; 25,33]	4,44 [1,62; 12,16]
ABR-Verhältnis	0,12 [0,05; 0,32]		0,32 [0,15; 0,72]	
p-Wert	< 0,0001		0,0054	
Gelenkblutungsepisoden				
ABR [95% KI]	3,04 [1,00; 9,23]	0,17 [0,06; 0,52]	4,43 [0,75; 26,15]	0,54 [0,21; 1,38]
ABR-Verhältnis	0,06 [0,02; 0,15]		0,12 [0,03; 0,56]	
p-Wert	< 0,0001		0,0065	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (3)				

Tabelle 18: Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Kinder) – Daten aus Stellungnahme ([3], Tabelle 2) zur Teilpopulation der „formal therapietreuen Patienten“

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 13	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 13	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 6	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 6
Alle Blutungsepisoden				
ABR [95% KI]	29,91 [18,94; 47,25]	4,69 [2,20; 10,00]	45,98 [28,36; 74,54]	4,79 [2,03; 11,29]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,16 [0,07; 0,36]		0,10 [0,04; 0,26]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Behandelte Blutungsepisoden				
ABR [95% KI]	16,81 [11,99; 23,56]	0,35 [0,13; 1,00]	22,29 [16,47; 30,16]	0,28 [0,04; 1,81]
ABR-Verhältnis	0,02 [0,01; 0,06]		0,01 [0,00; 0,07]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Gelenkblutungsepisoden				
ABR [95% KI]	6,92 [4,27; 11,23]	0,15 [0,04; 0,51]	7,90 [4,04; 15,46]	0,15 [0,03; 0,87]
ABR-Verhältnis	0,02 [0,01; 0,08]		0,02 [0,00; 0,13]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (4)				