Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Marstacimab (Hämophilie A und B);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 5. Dezember 2024

Inhalt

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs ... 2

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ... 3

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ... 3

1. Konzept des IQWiG ... 3

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahren ... 3

2.1 Unterlagen des Beteiligungsverfahrens ... 6

2.2 Übersicht der Beteiligungen ... 10

2.3 Wortprotokoll des Fachaustausches ... 13

2.4 Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich) ... 26

D. Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b SGB V ... 31

1. Rechtsgrundlage ... 31

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 31

3. Bürokratiekostenermittlung ... 33

4. Verfahrensablauf ... 33

5. Beschluss ... 35

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 36

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation 37

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	5. Januar 2024 1. Februar 2024 7. März 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. April 2024	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	31. Juli 2024	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	2. August 2024	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	30. August 2024	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	5. September 2024	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2024	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	2. Oktober 2024 21. Oktober 2024 18. November 2024	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens bzw. über die Einstellung des Verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Beratung der Beschlussvorlage zur Einstellung des Verfahrens
Plenum	5. Dezember 2024	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Marstacimab. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) an der Beratung beteiligt.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 26. März 2024 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 4. April 2024 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 31. Juli 2024 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahren

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
BioMarin Deutschland GmbH	Westerbachstraße 28	61476 Kronberg/Ts.
Pfizer Pharma GmbH	Linkstrasse 10	10785 Berlin
Bayer Vital GmbH	Kaiser-Wilhelm-Allee 70	51368 Leverkusen
Roche Pharma AG	Emil-Barell-Straße 1	79639 Grenzach-Wyhlen
Spark Therapeutics	3737 Market St Ste 1300	19104 Philadelphia USA
CSL Behring GmbH	Philipp-Reis-Str. 2	65795 Hattersheim
UniQure biopharma B.V.	Paasheuvelweg 25a	1105 BP Amsterdam Niederlande
Freeline Therapeutics GmbH	Fraunhofer Straße 9	82152 Planegg
Novo Nordisk Pharma GmbH	Brucknerstraße 1	55127 Mainz
SOBI (Swedish Orphan Biovitrum GmbH)	Fraunhoferstr. 9a	D-82152 Martinsried
Deutsches Hämophilieregister (DHR)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD)	Lindwurmstr. 4; Josef-Schneider-Straße 2	80337 München; 97080 Würzburg
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	Cours Saint Michel 30	1040 Brüssel Belgium
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	1425, boul. René Levesque Ouest Bureau 1200	Montréal, Québec H3G 1T7 Canada

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
World Federation of Hemophilia World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	1425, boul. René Levesque Ouest Bureau 1200	Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
PedNet Registry	Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital: Lindwurmstr. 4 Universitätsklinikum Frankfurt: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Theodor-Stern-Kai 7	80337 München 60590 Frankfurt am Main

2.1 Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung

Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
LeN/DoS

Datum:
2. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7
und 8 SGB V

per E-Mail

Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V
Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. April 2024 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin· GKV Spitzenverband, Berlin·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin· Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Gemeinsamer Bundesausschuss

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

30. August 2024

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, für die es keine spezifische Vorlage gibt und die frei gestaltet werden kann, einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

https://extern.portal.g-ba.de/

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2024-AbD-010_ Marstacimab: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ihre schriftliche Äußerung ist als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien einzureichen.

Hinweis: Folgende Dateibezeichnungen sind zu verwenden:

- **für das Anschreiben: Anschreiben_2024-AbD-010_Marstacimab**
- **für die Stellungnahme: SN_2024-AbD-010_Marstacimab**

.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 4. September 2024 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
LeN/DoS

Datum:
4. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8
SGB V

per E-Mail

Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V
Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

Beteiligungsverfahrens für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):

- Marstacimab zur Behandlung der schweren Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

am 23. September 2024
13.30 Uhr

beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

2.2 Übersicht der Beteiligungen

2.2.1. Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	nein	--
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	nein	--
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	nein	--
BioMarin Deutschland GmbH	nein	--
Pfizer Pharma GmbH	ja	30.08.2024
Bayer Vital GmbH	nein	--
Roche Pharma AG	ja	16.08.2024
Spark Therapeutics	nein	--
CSL Behring GmbH	ja	30.08.2024
UniQure biopharma B.V.	nein	--
Novo Nordisk Pharma GmbH	ja	30.08.2024
SOBI (Swedish Orphan Biovitrum GmbH)	nein	--
Deutsches Hämophilieregister (DHR)	nein	--
German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD)	nein	--
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	nein	--
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	nein	--
World Federation of Hemophilia World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	nein	--
PedNet Registry	nein	--
Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH)	nein	--
Deutsche Gesellschaft für	nein	--

Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)		

2.2.2. Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Pfizer Pharma GmbH	Fr. Craesmeyer Fr. Herrmann Hr. Kürschner Fr. Genet
Roche Pharma AG	Hr. Dr. Flacke Fr. Dr. Kröll
CSL Behring GmbH	Hr. Dr. Gromer Hr. Jülich
Novo Nordisk Pharma GmbH	Hr. Dr. Kiencke
Deutsches Hämophilieregister (DHR)	Fr. Dr. Keipert
Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH)	Hr. Prof. Dr. Klamroth

2.2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Craesmeyer	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
Fr. Dr. Herrmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Kürschner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Genet	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Hr. Dr. Flacke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Kröll	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
CSL Behring GmbH						
Hr. Dr. Gromer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Hr. Dr. Kiencke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsches Hämophilieregister (DHR)						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. Keipert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH)						
Hr. Dr. Klamroth	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V: Fachaustausch

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Marstacimab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 23. September 2024
von 13:30 Uhr bis 14:19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Dr. Craesmeyer

Frau Dr. Herrmann

Herr Kürschner

Frau Genet

Angemeldete Teilnehmende des **Deutschen Hämophilieregisters (DHR)**:

Frau Dr. Keipert

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH)**:

Herr Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Dr. Flacke

Frau Dr. Kröll

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH**:

Herr Dr. Gromer

Herr Jülich

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Kiencke

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Obgleich Herr Dr. Klamroth noch fehlt, will ich schon einmal mit den Formalia beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Fachaustausch Anwendungsbegleitende Datenerhebung Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B. Wir haben Ihnen entsprechende Konzeptionen zugänglich gemacht und wollen uns heute darüber unterhalten. Wir haben im heutigen Fachaustausch einige Fragen zu klären, auf die im Verfahren hingewiesen worden ist.

Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer hat eine umfängliche Einschätzung abgegeben. Wir haben als sonstige Beteiligte Roche Pharma, das DHR, CSL Behring, Novo Nordisk, die sich eingelassen haben. Die Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung sollte heute von Herrn Klamroth vertreten werden. Wir müssen uns jetzt über Einzelfragen unterhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Ich will an der Stelle darauf hinweisen, dass weder DHR noch GTH eine schriftliche Stellungnahme eingereicht haben, aber heute selbstverständlich sprechfähig sind. Es ist spannend, dass wir uns mit diesen beiden intensiv unterhalten.

Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma müssten anwesend sein: Frau Dr. Craesmeyer,

(Frau Dr. Herrmann, Pfizer: Frau Dr. Craesmeyer ist anwesend, hat aber Tonprobleme.)

Frau Dr. Herrmann, Herr Kürschner und Frau Genet, für das Deutsche Hämophilieregister Frau Dr. Keipert, für die Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung Herr Dr. Klamroth, für Roche Pharma Herr Dr. Flacke und Frau Dr. Kröll, für CSL Behring Herr Dr. Gromer und Herr Jülich sowie für Novo Nordisk Pharma Herr Dr. Kiencke. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst Pfizer die Möglichkeit, einleitend eine allgemeine Einschätzung, Bewertung abzugeben. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf eine ganze Reihe von Punkten hingewiesen. Dann würden wir anhand dessen den Fragenkatalog, a) den Sie aufwerfen und b) den ich hier habe, abarbeiten. Wer macht das für Pfizer?

Herr Kürschner (Pfizer): Das übernehme ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kürschner.

Herr Kürschner (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Niclas Kürschner. Ich leite bei Pfizer eines der Teams, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Zunächst einmal möchte ich meine Kolleginnen vorstellen, die heute mit mir anwesend sind. Frau Dr. Astrid Genet ist Senior Manager Health Technology Assessment und in meinem Team verantwortlich für Marstacimab.

Frau Genet (Pfizer): Hallo.

Herr Kürschner (Pfizer): Frau Dr. Sandra Herrmann ist Senior Medical Affairs Scientist und für medizinische Themen verantwortlich.

Frau Dr. Herrmann (Pfizer): Hallo, guten Tag

Herr Kürschner (Pfizer): Frau Dr. Clara Craesmeyer leitet als Senior Medical Director das zuständige Medizinteam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hat immer noch Tonprobleme.

Herr Kürschner (Pfizer): Mit Beschluss vom 4. April 2024 hat der G-BA das Verfahren zur Forderung einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Marstacimab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A oder Hämophilie B eingeleitet. Das derzeit noch laufende zentrale Zulassungsverfahren der EMA für Marstacimab ist im Oktober 2023 gestartet.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen die K2-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI, gerichtet ist. Durch die Hemmung von TFPI durch Marstacimab werden die gerinnungsfördernden Faktor IX- und Faktor VIII-TF-Aktivitäten erhöht und damit die Gerinnung bei Patienten mit Hämophilie verbessert. Marstacimab wird einmal wöchentlich subkutan in fixer Dosierung durch den Patienten verabreicht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Marstacimab konnte im Rahmen des intraindividuellen Vergleichs aus der Phase-III-Studie BASIS gezeigt werden.

Für die heutige Diskussion ist es wichtig zu betonen, dass es sich im Gegensatz zu den kürzlich gestarteten AbD in der Hämophilie zu Hemgenix und Roctavian bei Marstacimab nicht um eine Gentherapie handelt. Das führt zu zusätzlichen Herausforderungen, auf die ich nun eingehen möchte. Für den heutigen Fachaustausch zur Anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Marstacimab erachten wir die Frage nach der Machbarkeit als zentral. Hierzu gibt es aus unserer Sicht insbesondere zwei Punkte zu diskutieren.

Erstens: Realisierbarkeit der angegebenen Fallzahlen aufgrund erwarteter geringerer Effekte im Vergleich zu Gentherapie. Das IQWiG-Konzept enthielt keine orientierende Fallzahlschätzung für die AbD zu Marstacimab. Für die Einschätzung der Machbarkeit einer AbD ist jedoch eine Fallzahlschätzung unbedingt erforderlich. Gemäß der Angaben des Deutschen Hämophilie Registers DHR stehen schätzungsweise maximal 1.316 Patienten mit schwerer Hämophilie A und Hämophilie B mit Einzelmeldung im DHR zur Verfügung, die für eine AbD zu Marstacimab grundsätzlich infrage kämen.

Davon abgezogen sind bereits Patienten, die sich für eine Behandlung mit einer Gentherapie entscheiden werden, da diese Patienten für eine Behandlung im Rahmen einer AbD nicht mehr infrage kommen. Die zu erwartenden Effektgrößen des Vergleichs zwischen Marstacimab und der Routineprophylaxe sind geringer als bei den bereits laufenden AbD für Gentherapien im Anwendungsgebiet.

Unter der Annahme, dass die Blutungsraten aus der BASIS-Studie in einer vergleichbaren Höhe auch im Rahmen einer AbD beobachtet werden, führt dies zwangsläufig zu einem Vergleich zu den AbD der Gentherapie in höheren benötigten Fallzahlen, um in einer AbD Effekte zeigen zu können. Nach unseren Berechnungen im Rahmen der orientierenden Fallzahlschätzung lägen die benötigten Fallzahlen aufgrund dessen selbst unter optimistischen Annahmen weit über der Anzahl an vorhandenen Patienten im DHR.

Bei diesen beispielhaft berechneten Fallzahlen sind außerdem keine Reduktionen aufgrund von Confounder-Adjustierung und dem damit möglicherweise erforderlichen Trimmen des Datensatzes berücksichtigt, der die Fallzahlen zusätzlich erhöhen würde. Es ist daher aus unserer Sicht sehr fraglich, ob das Ziel des Erkenntnisgewinns durch eine AbD für Marstacimab erreichbar ist.

Zum zweiten Punkt, der Möglichkeit des Teilens der Kontrollpatienten zwischen Gentherapien und Marstacimab: Die bereits fragliche Realisierbarkeit der angegebenen Fallzahlen basiert zudem auf der Voraussetzung, dass der Kontrollarm mit den bereits laufenden AbD geteilt werden kann. Allerdings erschweren spezifische Anforderungen für die AbD zu Marstacimab die Datenkonsistenz. So wird das unerwünschte Ereignis speziellen Interesses, UESI, Hypersensibilitätsreaktion, das für Marstacimab relevant ist, bisher in keiner anderen AbD als UESI erfasst. Es kann daher nicht garantiert werden, dass hier bereits eine systematische Erfassung erfolgt. Wenn angestrebt wird, die Daten von Patienten unter Vergleichstherapie

aus anderen AbD retrospektiv auch für Marstacimab zu verwenden, würde dies potenziell zu Verzerrungen führen.

Ein ähnliches Problem ergibt sich bei den Confoundern. Da sich jedoch sowohl die Population, Einschluss der Jugendlichen, als auch der Wirkmechanismus von Marstacimab von den bereits geforderten AbD im Anwendungsgebiet unterscheidet, kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Confounder als relevant identifiziert werden. Diese Confounder werden jedoch nicht von Beginn an in den bereits gestarteten AbD erhoben.

Abschließend möchten wir festhalten: Infolge dieser Punkte hat Pfizer Zweifel daran, dass die Rekrutierung für die AbD erfolgreich durchführbar ist und somit in einem relevanten Zeitraum aussagekräftige Ergebnisse für die Zwecke der erneuten Nutzenbewertung verfügbar sein werden. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kürschner. Sie haben einige Punkte schon grob adressiert, die auch bei mir auf dem Zettel stehen. Sie haben zunächst auf den Unterschied zwischen dem hier in Rede stehenden Wirkstoff und den Gentherapien hingewiesen. Wir haben in der BASIS-Studie oder in den Studien gesehen, dass die ABR unter Routineprophylaxe bzw. unter Marstacimab im Verhältnis zu den anderen Studiendaten bei der Hämophilie A und B vergleichsweise hoch sind. Sie hatten bezogen auf die Gentherapien darauf hingewiesen, dass Sie hier nicht die gleichen Ergebnisse erreichen können. Können Sie noch einmal spezifizieren und erläutern, was konkret der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse zu den annualisierten Blutungsraten sein könnte?

Dann die Frage: Gibt es andere Quellen, aus denen Daten zur ABR unter Marstacimab ableitbar sein könnten?

Dann, auch das haben Sie angesprochen, das ist die eigentlich spannende Frage: Wie wird die Möglichkeit der Nutzung eines gemeinsamen Kontrollarms für die AbD in der Indikation Hämophilie derzeit eingeschätzt bzw. ist das überhaupt umsetzbar? Sie haben bereits auf die Unterschiedlichkeiten hingewiesen. Ich beziehe mich deshalb ausdrücklich auf den Kontrollarm. Trotzdem ist das eine ganz wichtige Frage, jenseits der Frage, die wir danach diskutieren, ob, inwieweit und in welchem Zeitraum Anpassungsbedarfe am DHR, insbesondere die Ergänzung eines für Jugendliche ab 12 Jahre geeigneten PRO-Instruments, umgesetzt werden können.

Aber mich interessiert jetzt von Ihnen, und dann werde ich die anderen dazu auch um Wortmeldungen bitten: Wie sieht es mit der gemeinsamen Nutzung eines Kontrollarms aus? Wie ist konkret der doch eklatante Unterschied bei den annualisierten Blutungsraten zu erklären? Herr Kürschner, vielleicht Sie oder einer Ihrer Kollegen. – Frau Genet, bitte.

Frau Genet (Pfizer): Ich beginne mit den Blutungsraten. Die Blutungen sind in unserer BASIS-Studie unter der Prophylaxe ein wenig höher. Das hat damit zu tun, dass einige Patienten nicht sehr adhärent zu ihrer Prophylaxe waren. Das kann konkret in der Versorgungsrealität passieren. Das ist auch zu erwarten. Deshalb gehen wir davon aus, dass diese Raten in der Tat sehr realistisch sind.

Wenn man sich aber den Median außerhalb des Mittelwerts anschaut, die durch diese extremen Werte dann sehr sensibel sind – – Wenn wir uns die mediane Rate anschauen, dann sind wir auf dem gleichen Level wie in anderen Studien. Wie gesagt, in einer AbD in einem Real-World-Setting unter echten Bedingungen erwarten wir nicht unbedingt eine perfekte Adhärenz. Wir erwarten auch manchmal, dass die Patienten mehr Sport treiben usw. Deshalb sind die Raten realistisch. – Soll ich den anderen die Möglichkeit geben, sich zu dem Punkt zu äußern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie weiter, danach kommen die anderen.

Frau Genet (Pfizer): Der zweite Punkt war der Kontrollarm. Wir haben hier, wie Herr Kürschner in seinem Eingangsstatement erwähnt hat, andere UESI, insbesondere diese

Reaktionen. Es gibt Freitextfelder im DHR, das heißt, es könnte sein, dass diese zufällig gemeldet werden, aber nicht unbedingt systematisch. Deshalb wäre es für uns notwendig, das zusätzlich für die AbD zu Marstacimab zu ergänzen.

Wir haben hier auch jugendliche Patienten, was in den AbD, die bisher laufen, nicht der Fall ist. Deshalb müssen wir für diese Patienten die zusätzlichen Fragebogen berücksichtigen. Das heißt, wir brauchen weitere Ergänzungen. Es stellt sich die Frage, inwieweit wir die Kontrollpatienten der anderen AbD verwenden können. In diesem Fall, wenn wir sie verwenden, wären wir retrospektiv und nicht mehr prospektiv, was das Design ändert. Deshalb stellen wir uns die Frage, ob die Definition einer neuen Baseline für diese Patienten eventuell infrage kommen könnte, wenn dies methodisch akzeptabel wäre. Das lassen wir sehr gerne zur Diskussion offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Genet. – Frau Dr. Keipert vom DHR hat sich gemeldet.

Frau Dr. Keipert (DHR): Ich wollte kurz aktualisieren, weil Frau Genet die Freitextfelder erwähnt hat: Wir sind gerade für die anderen beiden AbD dabei, das DHR in größeren Teilen umzubauen. Wir haben jetzt die Erfassung von relevanten Ereignissen mittels ICD-10-Code eingeführt. Wir haben keine Freitextfelder mehr. – Das nur zum jetzigen Zeitpunkt als Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Keipert. – Wie ist dazu die Sichtweise der anderen pharmazeutischen Unternehmer? Gibt es keine Bemerkungen, Anmerkungen, Stellungnahmen? – Frau Genet hat sich noch einmal gemeldet.

Frau Genet (Pfizer): Es tut mir sehr leid, aber ich habe Sie akustisch nicht verstanden. Könnten Sie kurz für mich die Frage wiederholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte nur abfragen, wie die anderen pharmazeutischen Unternehmer möglicherweise zu dieser Frage stehen, wie das mit gemeinsamen Kontrollarmen für die AbD gesehen wird. Aber ich sehe nichts. Die Frage war nicht speziell an Sie gerichtet. – Ist das, Frau Keipert, aus Ihrer Sicht eine realistische Überlegung?

Frau Dr. Keipert (DHR): Tatsächlich ist es, glaube ich, die einzig mögliche Überlegung, dass die Kontrollgruppen für alle AbD verwendet werden. Die Schwierigkeit, die wir sehen, ist, dass zum Beispiel bei der Hämophilie B schon zwei weitere potenzielle Produkte eine gemeinsame Kontrollgruppe verwenden. Das heißt, dann hätten wir gerade bei den Hämophilie-B-Patienten drei AbD, die auf einen recht kleinen Pool an Kontrollpatienten zugreifen möchten. Für uns ist hier die kritische Frage das Monitoring, weil wir es derzeit den pharmazeutischen Unternehmern überlassen, ihre Patienten zu monitoren. Das funktioniert nicht, wenn ein Patient von drei verschiedenen CRO gemonitort werden muss. Da müssten wir Lösungen finden, die im DHR umsetzbar sind, die ich im Moment noch nicht so richtig sehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue in die Runde. Wer hat sich gemeldet? – Frau Genet hat sich noch einmal gemeldet.

Frau Genet (Pfizer): Wir halten es für sehr problematisch, wenn wir uns die Kontrollen nicht teilen können, weil das bedeuten würde, dass die Anzahl an Patienten, die für den Kontrollarm zu Marstacimab bleiben würden, sehr gering wäre. Das heißt, wir haben nur die Patienten, die nachträglich rekrutiert werden. Wie würden wir uns die Kontrolle zwischen den unterschiedlichen AbD teilen? Für uns eröffnet das sehr viele Fragen in diesem Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Flacke von Roche hat sich auch dazu gemeldet, dann Herr Vervölgyi. Herr Dr. Flacke, bitte.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Ich wollte Bezug nehmend auf die Meldung von Frau Keipert zur Monitoring-Situation gerne die Situation aus dem Anwendungsgebiet der spinalen Muskelatrophie teilen. Da sind wir mit Risdiplam als zweite Anwendungsbegleitende

Datenerhebung im gleichen Anwendungsgebiet gestartet. Es wurde umgesetzt, dass alle AbD im Anwendungsgebiet mit der gleichen Monitoring-Dienstleistung beauftragt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Flacke, für diesen Hinweis. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Vielen Dank auch von mir, Herr Flacke. Genau das wollte ich auch gesagt haben. Da sind sicherlich Wege möglich. Man muss sich im DHR über die drei AbD unterhalten, die bisher laufen, um Synergien zu nutzen. Wenn jeder einzelne pharmazeutische Unternehmer mit seinen Monitoren in die Zentren läuft, ist sicherlich keinem geholfen, insbesondere den Zentren nicht.

Ich wollte etwas zur Möglichkeit der Nutzung des gemeinsamen Kontrollarmes sagen, weil Sie es gerade sagten, Frau Genet. Es geht nicht darum, dass man den Kontrollarm aufteilt, sondern man nutzt den gleichen identischen Kontrollarm, alle Patienten aus dem Kontrollarm für den einen Vergleich und für den anderen Vergleich. Nicht: Ich habe drei AbD, deshalb nehme ich jeweils ein Drittel aus dem Kontrollarm für die eine und die andere AbD. Das ist sicherlich nicht sinnvoll, sondern man nimmt den vollständigen Kontrollarm. Was wir hier nicht machen müssen, ist, für multiples Testen zu adjustieren. Wir haben in dem Fall vier unabhängige Vergleiche. Man kann den ganzen Kontrollarm nutzen, solange alle Daten erhoben sind.

Sie haben gerade gesagt, Herr Kürschner, dass gegebenenfalls ein spezifisches UE, und zwar die Hypersensibilitätsreaktionen, nicht mit erhoben werden. Das ist richtig. Damit muss man, glaube ich, in der Situation leben. Zu sagen, weil ich ein einzelnes spezifisches UE nicht erheben kann, ist deshalb die AbD nicht durchführbar, halte ich für kein sachgerechtes Argument, weil man dann niemals eine zweite AbD im gleichen Anwendungsgebiet machen könnte. Das würde das direkt ad absurdum führen.

Was die Confounder angeht: Es kann passieren, dass gegebenenfalls weitere Confounder für die Jugendlichen identifiziert werden. Das hat aber keine Auswirkungen auf die bisher bereits beobachteten Patienten, weil das alles Erwachsene sind. Wenn es tatsächlich Confounder gibt, die nur für die Jugendlichen sind, müssen die alle a priori und prospektiv erhoben werden. Das heißt, gegebenenfalls müssten für diese noch einzelne Anpassungen erfolgen. Das ist in dem Sinne kein Problem. Im DHR geht alles nicht so schnell. Das wissen wir auch. Aber für diese Patientinnen und Patienten muss man die Daten erheben. So ist das dann einfach.

Wenn ein Confounder fehlt, der bisher erhoben wurde und auch für die Erwachsenen fehlt, muss man schauen, wie man damit umgeht. Was bedeutet das eigentlich? Bedeutet das, ich kann mit den Daten nichts mehr anfangen? Das ist der schlimmste Fall, wahrscheinlich auch der unwahrscheinlichste Fall. Oder bedeutet das: Man muss bei der Interpretation ein wenig aufpassen? Das ist dann der einfachste Fall. Von daher ist das nicht von vornherein ein No-Go für die AbD.

Was die Fallzahlen angeht: Sie haben gesagt, dass Sie auf Fallzahlen von mehreren Tausend Patienten gekommen sind. In Ihrer Stellungnahme haben Sie aber auch Szenarien identifiziert, bei denen es zusammengenommen für Hämophilie A und B gerade einmal um 400 oder 500 Patienten geht. Das wären auf jeden Fall ausreichend Patienten. Es ist noch nicht einmal so, dass kein Szenario möglich wäre, in dem hier eine AbD möglich wäre. Was wir in unserem Konzept geschrieben haben, dass wir keine Fallzahlschätzung machen können, liegt daran, dass auf der Ebene der Vorherseite des Vorher-Nachher-Vergleichs, nämlich unter Faktorpräparaten, eine sehr hohe ABR zu beobachten war.

Das war, wenn ich Sie richtig verstanden habe, Frau Genet, die mittlere ABR, das heißt, die mediane ABR ist geringer. Dann wäre die Frage: Wie ist die mediane ABR unter Marstacimab? Kann man gegebenenfalls für diese Patienten eine Fallzahlschätzung machen? Kann man gegebenenfalls vielleicht sogar die nicht adhärenten Patienten herausrechnen, sodass man für diese Patienten separat schaut, ob gute Szenarien möglich wären? Das sind alles

Informationen, die wir für die Konzepterstellung nicht hatten. Wenn Sie die Daten haben, und die haben Sie natürlich, wäre es gut, wenn Sie sie zur Verfügung stellen könnten, damit man an der Stelle noch einmal in die Berechnung und die Schätzung von Fallzahlen gehen kann.

Abgesehen davon teile ich, glaube ich, Ihre Einschätzung nicht, dass auf jeden Fall eine Fallzahlschätzung für eine AbD dringend notwendig ist, weil man für einen Erkenntnisgewinn nicht unbedingt einen Vorteil braucht. Gegebenenfalls reicht es zu zeigen, dass ich keinen Vorteil habe. Das ist jedenfalls auch ein Erkenntnisgewinn.

Eine Frage habe ich noch an die Kliniker. Es ging darum, dass die Fallzahlen durch die anderen AbD schon geringer werden. Ich erinnere mich an den Fachaustausch zu Fidanacogen. Da war es so, dass der Anteil der Patienten, die Gentherapie bekommen haben, noch nicht so groß war. Die Frage ist, ob jemand der Anwesenden beantworten kann, wie viel es bisher gibt. Natürlich stehen die AbD alle in Konkurrenz zueinander, wenn aber keiner die Gentherapie bekommt, fangen wir, was die Patientenzahlen angeht, wieder von Null an, wenn fast keine Patienten eine Gentherapie bekommen. Deshalb hängt es auch davon ab, wie sehr die Interventionsarme der anderen AbD schon rekrutiert haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Ich beginne mit Frau Genet, die zuerst adressiert war, danach lasse ich Herrn Klamroth und Frau Keipert zu Wort kommen. Bitte schön, Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Zu den Fallzahlschätzungen: Unter Marstacimab haben wir teilweise hohe Raten. Hier haben wir Patienten, die zum Beispiel etwas mehr Sport getrieben haben. Das hat dazu geführt, dass sie am Anfang höhere Zahlen, höhere Blutungen gehabt haben. Nach einer Dosisanpassung wurde das erledigt. Aber ich denke, für mich würde es keinen Sinn machen, diese Patienten auszuschließen, weil das Dinge sind, die in Wahrheit passieren. In einem Real-World-Setting können diese Dinge sehr gut auftauchen. Von daher gehen wir davon aus, dass diese Raten in der Tat realistisch sind. Sie werden in unserer Studie gemessen und können auch im Rahmen einer AbD so auftauchen.

Wenn wir uns bei Marstacimab die medianen Raten anschauen, dann sind diese deutlich niedriger. Diese Patienten ziehen die Raten nach oben, wenn man sich den Mittelwert anschaut. Das wollte ich nur noch ergänzt haben.

Wir haben unsere Fallzahlschätzungen unter einer Menge an möglichen Szenarien gerechnet. Wir haben versucht, alle möglichen Fälle abzudecken. Wir denken, dass die Raten aus der BASIS-Studie repräsentativ sind. Das könnte gut in einer AbD sein. Deshalb haben wir nicht nur eine Rate Mittelwert oder Median berücksichtigt, sondern eine Spanne. Deshalb haben wir in unserer Stellungnahme Fallzahlschätzungen geliefert, die realistisch sind und übernommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich gebe Ihnen, Herr Vervölgyi, sofort das Wort zur Nachfrage, bevor wir uns über die Frage unterhalten, wie viele mit Gentherapie behandelt werden. Bitte, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Klamroth (GTH): Bisher sind gentherapeutisch noch keine Patienten behandelt worden, die in die AbD eingehen. Wir haben in Deutschland zwei Patienten mit Hämophilie A, die Gentherapie erhalten haben. Wir haben bisher keinen einzigen mit Hämophilie B, der Gentherapie außerhalb von Studien bekommen hat. Das liegt nicht daran, dass die Patienten das nicht wollen, sondern daran, dass es noch gewisse Herausforderungen gibt, was die Kostenerstattung von den Krankenkassen angeht. Das möchte ich einmal so formulieren.

Ich möchte noch einmal auf die Diskussion zu Marstacimab hinweisen, mit wie vielen Patienten da zu rechnen ist: In Deutschland, selbst in der Lead-In-Studie, war die Blutungsrate unter der Prophylaxe für die BASIS-Studie sehr hoch. Das heißt, diese Patienten haben wir in Deutschland nicht. Ich sehe das Produkt eher als Nischenprodukt für die Hämophilie B. In der Hämophilie A haben wir mit Emicizumab ein etabliertes, gut funktionierendes Produkt zur subkutanen Therapie, was in der Community relativ breit angenommen worden ist und gut

funktioniert, sodass ich in der Hämophilie A wenig Chancen für Marstacimab sehe, zumindest mit den momentan produzierten Blutungsraten eine Konkurrenz für dieses Produkt zu sein. Das heißt, es bleiben primär Patienten mit der Hämophilie B, wo es bisher keine subkutane Therapie gibt. Das sind wenige, das wissen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Klamroth. – Jetzt Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich wollte noch einmal nachfragen. Sie meinten, die Szenarien, die Sie in Ihrer Stellungnahme genannt haben, würden Sie als realistisch ansehen? Das heißt, für Sie ist auch ein Szenario realistisch, in dem 255 Patienten benötigt werden, was grundsätzlich anhand der Patientenzahlen, die es gibt, vollkommen ausreichend wäre. Das heißt, es ist nicht so, dass die AbD definitiv nicht realisierbar wäre, allein auf Basis der Daten, die Sie in Ihrer Stellungnahme geliefert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Auf keinen Fall, nein. Wir sagen nur, wenn wir uns die mittleren Raten aus unserer BASIS Studie anschauen, dann könnte es herausfordernd sein, weil wir dann sehr schnell sehr hohe Fallzahlen erreichen können. Auf der anderen Seite sollten die Raten niedriger sein. Wenn man sich beide Indikationen zusammen anschaut, könnte das auch erreichbar sein. Das Problem, das zusätzlich kommt, ist das Problem der Confounder-Adjustierung, das heißt, ob wir alle Confounder für alle Patienten haben, wie viele Patienten wir in der Tat übernehmen können. Abhängig von diesen Confoundern und auch innerhalb dieser Patientengruppen, für die wir alle Confounder beobachtet haben, gibt es eine Adjustierung.

Das kann gut dazu führen, dass wir nicht alle – Es gibt danach möglicherweise ein Trimming, um diese künstliche Randomisierung zu erreichen. Wir würden dann Patienten ausschließen. Das führt dazu, dass sich die Fallzahlen erneut erhöhen. Es wurde im Rahmen dieser Diskussion im G-BA schon erwähnt, das könnte dazu führen, dass ein Viertel der Patienten herausgerechnet werden muss. Das ist natürlich ein Extrem. Wir gehen nicht davon aus, dass es dazu kommt, aber wir müssen dann alles berücksichtigen. Das steht nicht in unserer Fallzahlschätzung. Wir wollten wirklich alles berücksichtigen. Aber es gibt große Chancen, dass wir viele Patienten brauchen, wenn die Unterschiede zwischen den Blutungsraten zwischen den beiden Kontrollarmen nicht groß sind, was realistisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Genet. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Da gebe ich Ihnen vollkommen Recht, dass man eigentlich alles berücksichtigen muss. Nur das Problem ist, wir machen eine orientierende Fallzahlschätzung auf der Basis eines kleinen Vor- und Nachher-Vergleichs. Mehr Evidenz haben wir einfach nicht. Das heißt, das ist alles sehr unsicher. Was diese Anzahl an Patienten angeht, die gegebenenfalls getrimmt werden müssen: Das ist erst einmal eine sehr grobe Schätzung meines Kollegen gewesen, die für diesen Anwendungsfall nicht zutreffen muss. Auch da sind wir mangels Erfahrung ganz am Anfang. Wir wissen nicht, wie viele getrimmt werden müssen. Das sind alles Mutmaßungen, die Sie äußern, die man eigentlich erst sehen kann, wenn man die erste Zwischenanalyse gesehen hat. Vorher hat man keine Chance, sinnvolle Anhaltspunkte zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Ich schaue in die Runde der Bänke. Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher (KBV): Ich habe eine Nachfrage zu den Fallzahlen bzw. den Unterschieden. Wir haben das so aufgefasst, dass es im Rahmen der hier möglichen ABR für Marstacimab und der Vergleichstherapie einen sehr großen Bereich gibt, in dem der Effekt einfach zu klein ist, um den Vorteil mit der verschobenen Nullhypothese zeigen zu können, dass da eine unbegrenzte Patientenzahl auch nicht ausreichen würde, um einen Vorteil zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Wir haben hier mit einer verschobenen Nullhypothese gearbeitet. Das heißt 0,5. Das ist das, was das IQWiG bei den anderen AbD berücksichtigt, zumindest im Protokoll zu den anderen Gentherapien. Deshalb können wir in diesem Fall, wenn der Effekt unter dieser Grenze steht, keine Fallzahlschätzung berechnen. Aber das ist alles offen zur Diskussion. Wir wollten realistische Szenarien abbilden. Aber danach ist es wichtig, diese Punkte mit den Experten zu besprechen. Wie viele Patienten erwarten sie? Deshalb ist dieser Fachaustausch sehr wichtig, weil es für uns absolut relevant ist, die Meinung der Experten zu hören, was die Blutungsrate zum Beispiel unter der Prophylaxe angeht. Das würde uns sehr interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klamroth hat gesagt, bei der Hämophilie A sei es ein Nischenprodukt. Wie kann man das bei der Hämophilie B abschätzend quantifizieren? Vielleicht auch Frau Keipert dazu?

Frau Dr. Keipert (DHR): Ich denke, dass Herr Klamroth näher an den Patienten ist und das besser einschätzen kann als wir vom DHR. Ich könnte höchstens ergänzen, dass uns derzeit noch keine Patienten mit Gentherapie gemeldet worden sind, obwohl dies im Rahmen der AbD seit September möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth, keine Ergänzung?

Herr Dr. Klamroth (GTH): Für die Hämophilie B gibt es bisher keine subkutane Therapie. Das ist dadurch eine Neuerung. Meine ehrliche Einschätzung ist, mit den zunehmend eingesetzten langwirksamen Faktorkonzentraten sind die Blutungsraten in Deutschland niedriger als die Blutungsraten, die in der Lead-In-Studie für die BASIS-Studie unter der Prophylaxe festgestellt worden sind. Wobei man sagen muss, dass da noch ein großer Anteil von Patienten Short-Acting -Präparate und nicht Halbwertzeit-verlängernde Faktor-IX-Prophylaxe erhalten hat. Von daher ist meine ehrliche Einschätzung, dass der Hauptvorteil einer Therapie mit Marstacimab an der subkutanen Anwendung liegt, und für Patienten, die einen Hemmkörper gegen den Faktor IX haben, die zugegebenermaßen sehr selten sind, ist es ein echter Medical Need.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker, GKV-SV:

Herr Annacker (GKV-SV): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu einem etwas anderen Themenkomplex. Das bezieht sich auf die Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Sie führen auf, dass die Fallzahlschätzung primär auf der Basis der ABR durchgeführt werden sollte und andere patientenberichtete Endpunkte für diese als nicht geeignet erachten. Uns interessiert, wie Sie zu dieser Einschätzung kommen, auch vor dem Hintergrund und wie Sie selbst in Ihrer Stellungnahme anerkennen, dass anhand von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur Symptomatik ebenfalls wichtige Aussagen in Bezug auf die Effekte der Intervention getroffen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Vielen Dank für Ihre Frage. Ja, das stimmt. Diese Endpunkte zum Beispiel zur Lebensqualität sind für die Patienten sehr wichtig, besonders bei ABR. Das ist eine sehr gute und schnellere Einschätzung der Erfolge der Therapie als zum Beispiel Messungen in der Lebensqualität. Es kann deutlich länger dauern, bis die Patienten eine Änderung in der Lebensqualität merken als bei der Blutungsrate. Das geht schnell. Deshalb ist es in der Hämophilie in der Indikation der Standard. Es gibt auch das Problem bei Lebensqualitätsendpunkten, dass wir manchmal höhere Raten an fehlenden Werten haben und solche Dinge. Deshalb halten wir den Vorschlag nicht für sinnvoll. In der Praxis ist es für uns einfacher und sicherer, mit den Blutungsraten zu arbeiten, was auch in der klinischen Forschung ein Standard in der Indikation ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Annacker (GKV-SV): Ich habe keine Nachfrage; ich habe, wenn ich darf, noch eine weitere Frage an das DHR.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Annacker (GKV-SV): Das bezieht sich auf die Einzelmeldungen. Uns interessiert, wie die Erfassung über Einzelmeldungen bezüglich der beiden Fragestellungen zur aktuellen AbD eingeschätzt wird und ob es Bestrebungen gibt, den aktuellen Anteil an diesen Einzelmeldungen zu erhöhen?

Frau Dr. Keipert (DHR): Was wir derzeit sehen können, wenn wir uns die Meldezahlen von 2023 und 2022 ansehen, ist, dass wir ungefähr ein Drittel Zugewinn an Einzelmeldungen haben. Das heißt, wir sehen jetzt schon, dass mehr Patienten in die Einzelmeldung wechseln. Wir würden das auch so einschätzen, dass im Rahmen der AbD die Notwendigkeit größer ist, diese Patienten in Einzelmeldung einzubringen und dadurch die Anzahl der Patienten in Einzelmeldung erhöht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Keipert. – Herr Annacker, Nachfrage?

Herr Annacker (GKV-SV): Frage beantwortet, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi und Herrn Broicher. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich habe noch eine Frage an Herrn Klamroth. Sie haben den Medical Need von Marstacimab beschrieben, insbesondere bei den Hämophilie-B-Patienten, mit der subkutanen statt der intravenösen Gabe. Können Sie sich vorstellen, dass das Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hat, dass das ein Effekt ist, den man durch Marstacimab gegebenenfalls beobachten könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Klamroth.

Herr Dr. Klamroth (GTH): Für die Patienten, die keinen Faktor IX bekommen können, die einen Inhibitor gegen Faktor IX haben, ist bisher keine richtige Prophylaxe möglich. Da erwarte ich, dass sich die Lebensqualität mit der subkutanen Gabe deutlich verbessert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Danke. Das reicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher (KBV): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich des Anwendungsgebietes. Herr Klamroth sagte gerade, dass er einen Nutzen der Substanz bei Personen mit Hemmkörper sieht. Ich sehe das in Ihrem Label so, dass keine Hemmkörper anwesend sein dürfen. Verstehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten? – Frau Genet, bitte.

Frau Genet (Pfizer): Genau, das sehen Sie richtig. Zurzeit ist die erste Zulassung für Patienten ohne Hemmkörper.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Broicher, Frage beantwortet?

Herr Broicher (KBV): Woran liegt das? Gibt es Unterschiede in der Effektivität der Substanz? Oder warum haben Sie kein breiteres Label beantragt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Die Frage kann ich nicht beantworten. Das ist das Anwendungsgebiet für diese AbD, meine ich. Aber es wurde erwähnt, dass die Patienten von dieser subkutanen Injektion profitieren könnten, sogar auch die Patienten ohne Hemmkörper. In der Hämophilie A ist das der Fall mit Emicizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Herrmann von Pfizer, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Dr. Herrmann (Pfizer): Vielleicht kann ich noch zu der Frage wegen der Inhibitor-Patienten ergänzen. Die Studie BASIS hat beide Patientenkohorten untersucht, sowohl Inhibitor- als auch Nicht-Inhibitor-Patienten. Nur die Inhibitorkohorte wurde noch nicht vollständig rekrutiert. Die läuft noch, und das werden wir nachreichen, sobald die Ergebnisse vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher.

Herr Broicher (KBV): Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich habe auch eine Frage zum Anwendungsgebiet. Es geht um die Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B. Laut geplantem oder beantragtem Anwendungsgebiet sollen nur Patienten mit schwerer Hämophilie B im Anwendungsgebiet sein. In der Studie BASIS sind aber auch Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B. Können Sie erläutern, warum da die Unterschiede sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Herrmann.

Frau Dr. Herrmann (Pfizer): Initial wurden für die Hämophilie B Patienten mit moderater Hämophilie zugelassen. Jedoch konnten hier keine weiteren Patienten rekrutiert werden. Nur ein Patient wurde letztendlich eingeschlossen. Die Daten sind dann natürlich nicht aussagekräftig für die Kohorte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, die Antwort ist klar. Gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Kürschner von Pfizer. Die Frage ist immer noch offen, ob Sie Daten zu den Studien ohne diese Patienten, die incompliant waren, nachreichen können. Das war etwas, was Herr Vervölgyi angefragt hat. Das blieb meiner Ansicht nach noch offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Wie gesagt, wir haben in unserer Fallzahlschätzung alle Ziele berücksichtigt. Ich denke, dass unsere Fallzahlschätzung ohnehin realistisch ist. Ob weitere Daten benötigt werden, bleibt offen. Ich meine, Herr Vervölgyi hat nicht weiter gefragt. Deshalb dachten wir, dass die Frage beantwortet wurde. Wenn weitere Daten absolut notwendig sind, dann können wir darüber reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich gebe an Herrn Vervölgyi weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Hilfreich ist es auf jeden Fall, dass man ein besseres Bild der Datenlage aus diesem Vorher-Nachher-Vergleich bekommt. Ich sehe Ihre Stellungnahme. Auch Sie haben Szenarien dargestellt, in denen es überaus realistisch ist, diese AbD durchzuführen. Aber natürlich kann es nur hilfreich sein, diese Daten zu bekommen, zumindest zu den Patienten, die herauszurechnen sind, die non-compliant waren, um zu schauen, wie sich da die ABR verhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Das geben wir so weiter. Gibt es Fragen? – Frau Genet, noch einmal.

Frau Genet (Pfizer): Es ist nicht unbedingt notwendig. Ich dachte nur, das können wir im Nachgang diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich frage in Richtung Frau Keipert vom DHR: Können die Anpassungsbedarfe am DHR, insbesondere die Ergänzung eines für Jugendliche ab 12 Jahre geeigneten PRO-Instruments zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität etc. pp., aus Ihrer Sicht zeitnah umgesetzt werden? Oder welche Probleme gibt es dabei möglicherweise?

Frau Dr. Keipert (DHR): Das kommt ein wenig auf die Interpretation von „zeitnah“ an. Wir haben gerade die PROMs für die anderen AbD umgesetzt. Bisher ist dem DHR noch kein Patient gemeldet. Das heißt, es hat auch noch niemand dieses neue Modul getestet, das wir extra dafür konzipiert und in Betrieb genommen haben. Grundsätzlich sollte es kein Problem sein, in diesem Modul einen weiteren PROM hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen, Anregungen, Bemerkungen? – Es gibt keine Wortmeldungen mehr. Möchte Pfizer als betroffener pharmazeutischer Unternehmer abschließend zusammenfassen? – Herr Kürschner, Sie haben das Wort.

Herr Kürschner (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen herzlichen Dank für die spannende Diskussion. In der vergangenen Dreiviertelstunde haben wir über die Realisierbarkeit der angehenden Fallzahlen, insbesondere über die Herausforderung bei möglichen Teilen der Kontrollpatienten zwischen Gentherapien und Marstacimab im DHR diskutiert. Ziel der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen. Aus Sicht von Pfizer gibt es aufgrund der erwähnten und diskutierten Limitationen weiterhin eine hohe Unsicherheit und erhebliche Zweifel, ob das Ziel des Erkenntnisgewinns mit der AbD für Marstacimab erreichbar ist. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie. Herzlichen Dank auch an unsere beiden externen Experten, also die Expertin und den Experten. Wir werden das, ich hätte fast gesagt, einmal sacken lassen und morgen und in den folgenden Sitzungen weiter diskutieren, was wir heute gehört haben. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Wir sind mit den Anhörungen für heute am Ende. Einen schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 14:19 Uhr

2.4 Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Novo Nordisk Pharma GmbH

„Das Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) erkennt den Forschungsbedarf zu den Behandlungsmethoden in der Hämophilie, verortet die Gründe für das Fehlen von direktvergleichenden RCTs nicht primär in fehlenden Regularien zur Zulassung, sondern erkennt an, dass das Design von gut kontrollierten, prospektiven Studien in der Hämophilie schwierig bis unmöglich umzusetzen ist. Die wichtigsten Gründe aus Sicht des SBU dafür sind Schwierigkeiten bei der Rekrutierung ausreichend großer Studienkohorten, die erforderliche langfristige Nachbeobachtung und die Finanzierung. […]
Falls das Deutsche Hämophilie Register (DHR), das aus Sicht des IQWiG als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab dienen könnte, wenn die geplanten Änderungen vom DHR […] erfolgreich umgesetzt werden können, könnten die Gründe der SBU, die gegen eine Durchführung von vergleichender Datenerhebung in der Hämophilie sprechen, eliminiert werden, insbesondere dann, wenn die geplante AbD für Marstacimab als Plattformstudie durchgeführt werden würde.“

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Roche Pharma AG

- “Das IQWiG benennt in dem PICO-Schema zu seinem Rapid Report in der Kategorie „Outcome“ ausschließlich die Häufigkeiten von Blutungsereignissen, um den durch eine Therapie entstehenden Blutungsphänotyp zu charakterisieren. Hierzu möchten wir anmerken, dass unter einer Routineprophylaxe auftretende Durchbruchsblutungen i.d.R. durch eine ergänzende Bedarfsmedikation mit Faktorkonzentraten therapiert werden. Eine unzureichende Blutungskontrolle manifestiert sich somit nicht nur im Auftreten von Blutungsereignissen, sondern ergänzend in der Quantifizierung des Verbrauchs von Faktorpräparaten. Im Vergleich zur reinen Betrachtung auftretender Blutungsereignisse berücksichtigt der Faktorverbrauch auch die Blutungsschwere und –dauer und erlaubt somit einen Rückschluss auf den klinischen Blutungsphänotyp. […] Wir möchten daher anregen, den Verbrauch von Faktorkonzentraten als Endpunkt in das PICO-Schema aufzunehmen.“
- „Roche stimmt zu, dass zur Operationalisierung dieser Thematik der Hemophilia Joint Health Score (HJHS) gut geeignet ist. In der Literatur wir dem HJHS eine hohe Testgüte zur Anwendung bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie beigemessen.“
- „Roche schließt sich dem IQWiG an, dass zur Generierung von aussagekräftigen Daten zur Langzeitsicherheit im Rahmen der AbD eine systematische Erfassung von UE unabdingbar ist. Die derzeitige fakultative Erfassung von UE ist dafür nicht ausreichend. Eine Kodierung nach MedDRA wäre dabei wünschenswert.“

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

Pfizer Pharma GmbH

- „Gemäß den Angaben des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) lagen im Jahr 2022 Einzelmeldungen für 1.031 erwachsene und 192 jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren (insgesamt 1.223) mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor VIII-Hemmkörper vor. […] Nach Angaben des DHR lagen im Jahr 2022 Einzelmeldungen von maximal 194 Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B und ohne Faktor-IX-Hemmkörper vor.
Davon müssten jedoch jene erwachsene Patienten abgezogen werden, die sich für eine Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec im Anwendungsgebiet Hämophilie A bzw.

Etranacogen Dezaparvovec oder Fidanacogen elaparvovec im Anwendungsgebiet Hämophilie B entscheiden werden, da diese Patienten für eine prophylaktische Behandlung mit Marstacimab nicht mehr in Frage kommen. […] Abzüglich dieser Patienten stünden maximal 1.156 Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A und etwa 160 Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B (entspricht 1.316 Patienten insgesamt) in Einzelmeldung im DHR zur Verfügung, die für eine AbD zu Marstacimab grundsätzlich in Frage kämen. […]"

- „Eine allgemeine Unsicherheit hinsichtlich der Erreichbarkeit der erforderlichen Fallzahlen betrifft ebenfalls die Patienten im Kontrollarm. Auch im Rahmen bereits geforderter AbD ist noch unklar, ob sich genügend Patienten für die Einzelmeldung im DHR zur Verfügung stellen. […]"
- „Pfizer stimmt dem IQWiG zu, dass für eine AbD zu Marstacimab weitere Anpassungen im DHR notwendig sind. Neben der Ergänzung spezifischer patientenberichteter Endpunkte für die jugendlichen Patienten ab 12 Jahren kann insbesondere die notwendige Anpassung der erfassten UESI, sowie die Erhebung möglicherweise zusätzlich relevanter Confounder, Auswirkungen auf die Eignung der Patienten im Kontrollarm und somit auf die Fallzahlplanung haben."
- „Die vom IQWiG als möglich erachtete Durchführung einer Plattformstudie ist aus Sicht von Pfizer zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr umsetzbar."
- „Das IQWiG schlägt vor, in den am 30.08.2024 startenden AbD zu Etranacogen Dezaparvovec und Valoctocogen Roxaparvovec sowie in der geforderten AbD zu Fidanacogen elaparvovec einen gemeinsamen Kontrollarm zu verwenden. Auch Pfizer hält dies grundsätzlich für sinnvoll. Allerdings erschweren spezifische Anforderungen für die AbD zu Marstacimab die Datenkonsistenz. So wird das unerwünschte Ereignis speziellen Interesses (UESI) „Hypersensitivitätsreaktionen", welches für Marstacimab relevant ist, bisher in keiner anderen AbD als UESI erfasst. […] Ein ähnliches Problem ergibt sich bei den Confoundern. Pfizer nimmt an, dass die als relevant erachteten Confounder in den AbD zu Etranacogen Dezaparvovec und Valoctocogen Roxaparvovec auch bei der AbD zu Marstacimab erhoben werden müssen. Da sich jedoch sowohl die Populationen (Einschluss der Jugendlichen) als auch der Wirkmechanismus von Marstacimab von den bereits geplanten oder geforderten AbD im Anwendungsgebiet Hämophilie unterscheidet, kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Confounder als relevant identifiziert werden. Diese Confounder würden jedoch nicht von Beginn an in den nun startenden AbD erhoben."

<u>CSL Behring GmbH</u>

- „Vor diesem Hintergrund weist das DHR im Vergleich zu anderen Indikationsregister einige Besonderheiten auf, die es bei der Umsetzung der AbD zu berücksichtigen gilt. […] Der Datensatz des DHR wurde im Zuge der bereits beauflagten AbD-Verfahren angepasst.
Aus Sicht von CSL Behring ist es wünschenswert, dass die Anforderungen für die AbD von Marstacimab ohne neuerliche Anpassungen des DHR-Datensatzes umsetzbar und möglichst einheitlich zu den anderen AbD-Verfahren sind.
Darüber hinaus sollten die Anforderungen an die Source Data Verification (SDV) auch mit Blick auf die praktische Umsetzbarkeit definiert werden. Da die meisten Patientinnen und Patienten in mehreren AbD eingeschlossen werden müssen, ist von wiederholten SDV innerhalb der Behandlungszentren und -praxen auszugehen. Für die Festlegung der Anforderungen an die SDV sollten deshalb die Fachgesellschaften und das DHR frühzeitig mit eingebunden werden. Dies könnte den absehbar immensen administrativen Aufwand für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte reduzieren und somit die Qualität und Quantität der erfassten Daten erhöhen."
- „Entsprechend der Eigenauskunft des DHR […] ist noch immer nur eine geringe Zahl der zur Auswertung notwendigen Einzelfallmeldungen (55 % der im DHR erfassten Personen mit schwerer Hämophilie A, 53 % für die schwere Hämophilie B bzw. 43 % für die moderate Hämophilie B) bisher verfügbar. Weiterführend möchte Roche anmerken, dass eine alleinige Erhöhung der Datenpunkte unzureichend für die Generierung aussagekräftiger Daten zur

Quantifizierung des Zusatznutzens ist. Auch entsprechende Qualitätssicherungsmechanismen für die Sicherstellung einer hohen Datenqualität sollten vom Register eingesetzt werden."

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Pfizer Pharma GmbH

- „Für die Einschätzung der Machbarkeit einer AbD ist […] eine Fallzahlschätzung unbedingt erforderlich."
- „Die ABR wird als primärer Endpunkt für die Prävention von Blutungsereignissen empfohlen und steht auch im Zusammenhang mit der Gelenkgesundheit. Die Blutungsrate ist eine direkte und unmittelbare objektive Messgröße für die Wirksamkeit einer Hämophilie-Therapie. Sie liefert eine klare und eindeutige Messung des Therapieerfolgs. […] Daher ist Pfizer der Meinung, dass die Fallzahlschätzung primär auf Basis der ABR durchgeführt werden sollte."
- „Pfizer geht davon aus, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) als Grundlage zur Berechnung der Fallzahlen herangezogen werden kann. Die ABR aus der internationalen, multizentrischen Studie BASIS (7,85 bis 8,84 unter Routine-Prophylaxe) sind valide und auch in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext interpretierbar: Die Mehrheit der Studienteilnehmer stammt aus Europa und entspricht hinsichtlich Demografie und krankheitsspezifischer Charakteristika dem deutschen Versorgungskontext.
Die dennoch vergleichsweise höhere mittlere ABR in der Studie BASIS kann darauf zurückzuführen sein, dass bei 15 Patienten unter der Routine-Prophylaxe eine geringe Adhärenz (weniger als 80 %) gegenüber dem vorgesehenen Prophylaxeschema beobachtet wurde. Bei diesen Patienten lag die mittlere ABR bei 21,54 (95 %-KI: [11,05; 32,03]), wobei der Großteil der Patienten weniger als die empfohlene Dosierung und/oder Dosierungsfrequenz der Prophylaxe erhielt, was zu vermehrten Blutungen und entsprechenden Bedarfsbehandlungen führte. Nach Beginn der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab zeigte sich eine starke Reduktion der mittleren ABR bei den 15 Patienten auf 6,63 (95 %-KI: [2,59; 10,68]). […] Die mediane ABR aller Patienten mit schwerer Hämophilie A betrug unter Routine-Prophylaxe in der Studie BASIS 2,14 (Q1 Q3: 0,00 11,66). […] Die mittleren ABR unter einer Routine-Prophylaxe sind kontextabhängig und können je nach Studie und Patientenpopulation variieren, da diese von verschiedenen Faktoren, wie z. B. der Adhärenz der Patienten zur empfohlenen Therapie, beeinflusst werden können. Die etwas höheren Blutungsraten unter der Routine-Prophylaxe in der Studie BASIS spiegeln daher realistische Versorgungsbedingungen wider."
- „Die orientierende Fallzahlschätzung wurde unter Annahme eines Signifikanzniveaus von α = 5 % bei einem 2-seitigen Test, einer Power von mindestens 80 % sowie einer Dispersion von φ = 1,5 durchgeführt. […] Als Blutungsraten dienen die im Studienprogramm zu Marstacimab betrachteten ABR der behandelten Blutungen für jugendliche und erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A und schwerer Hämophilie B ohne Inhibitoren und mit prophylaktischer Vorbehandlung. Es werden Berechnungen für eine ABR unter Marstacimab zwischen 2,3 und 5,1 dargestellt. […] Für die ABR unter Vergleichstherapie werden Werte zwischen 5,1 und 7,9 angenommen. […]
[…] Unter der Annahme einer ABR von 2,3 unter Marstacimab bewegen sich die Fallzahlen zwischen insgesamt 189 (ABR Vergleichstherapie = 7,9) und 5.339 (ABR Vergleichstherapie = 5,1). Wie das IQWiG beschreibt, ist eine ABR von 7,9 „vergleichsmäßig hoch" und es ist unklar, ob eine entsprechende ABR auch in einer AbD beobachtet wird. Für eine niedrigere ABR unter Vergleichstherapie von beispielsweise 6,5 ergibt sich eine gesamte benötigte Fallzahl von 470 Patienten. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die ABR von 2,3 unter Marstacimab aus der Extensionsstudie stammt und sich deutlich von der in der Studie BASIS beobachteten ABR von 5,1 unterscheidet. Das Konfidenzintervall der ABR unter Marstacimab in der Studie BASIS lag zwischen 3,4 und 6,8. Mit einer ABR von 3,7 können allerdings nur in einem der beispielhaften Szenarien Fallzahlen berechnet werden, unter der Annahme einer ABR unter

Vergleichstherapie von 7,9. Die Fallzahlen lägen selbst unter dieser konservativen Annahme noch bei insgesamt über 12.000 Patienten.
Auch für Verteilungen, in denen im Verhältnis mehr Patienten für die Vergleichstherapie eingeschlossen werden, können die Fallzahlen nur für den optimistischsten Fall einer ABR Marstacimab von 2,3 realistisch berechnet werden und liegen bei insgesamt über 200 Patienten. Höhere ABR unter Marstacimab und damit auch höhere Fallzahlen sind jedoch in der Versorgungsrealität aufgrund von unzureichender Adhärenz oder auch bspw. erhöhter körperlicher Aktivität durchaus möglich und wahrscheinlich. […] Im Vergleich zu den im DHR verfügbaren Patienten ergeben sich insbesondere für die Hämophilie B Unsicherheiten, ob die benötigte Fallzahl erreicht werden kann. Auch für die Gesamtzahl der Hämophilie-Patienten ist die Machbarkeit der AbD als fraglich einzuschätzen. […]
Bei diesen beispielhaft berechneten Fallzahlen sind außerdem noch keine Anpassungen aufgrund von Confoundern und dem damit möglicherweise erforderlichen Trimmen des Datensatzes berücksichtigt. Dieser Punkt wurde auch im Workshop des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur AbD diskutiert und es wurde „angeregt, im Rahmen der orientierenden Fallzahlschätzung auf die ermittelte Fallzahl einen bestimmten Wert aufzuschlagen (z. B. 25 %)“. Damit bewegen sich die Fallzahlen zwischen 236 und 15.668 benötigten Patienten, verglichen mit lediglich 1.316 verfügbaren Patienten im DHR.“

Novo Nordisk Pharma GmbH
- „Unabhängig von der Datenkonstellation aus dem bisher publizierten Zulassungsprogramm von Marstacimab ist die vom IQWiG angegebene Patientenanzahl von insgesamt mindestens 100 Patienten pro Fragestellung sehr wahrscheinlich nicht ausreichend für eine Nutzenbewertung von Marstacimab.“
- „Ohne orientierende Fallzahlplanung ist die Planung der ABD zu Marstacimab nicht sinnvoll. Vorstellbar wäre eine Durchführung der AbD zu Marstacimab im Design eines registerbasierten adaptiven platform trials. Diese Möglichkeit sollte im weiteren Verfahren vom IQWiG geprüft und eine orientierende Fallzahlplanung vorgelegt werden.

Bewertung des G-BA

Die schriftlichen und mündlichen Beteiligungen werden zur Kenntnis genommen.

Mit Schreiben vom 17. Oktober 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer den G-BA darüber informiert, dass die Orphan Designation zur Behandlung der Hämophilie A (EU/3/16/1752) und die Orphan Designation zur Behandlung der Hämophilie B (EU/3/23/2866) für den Wirkstoff Marstacimab zurückgenommen wurden. Die Streichung des Wirkstoffes Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden ist auf der Internetseite der Europäischen Kommission („Community Register of not active orphan medicinal products“) am 11. Oktober 2024 veröffentlicht worden. Damit schied eine Zulassung als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) aus.

Am 18. November 2024 wurde eine Zulassung für Marstacimab für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren erteilt. Diese erfolgte weder als bedingte Zulassung, noch als Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen.

Die gesetzlichen Voraussetzungen für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 Nummer 1 und 2 SGB V für den Wirkstoff Marstacimab sind somit zum Zeitpunkt der vorliegenden Beschlussfassung nicht erfüllt.

Aus diesem Grund wird, unabhängig von den Aussagen im Beteiligungsverfahren, die Beratung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Marstacimab in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B eingestellt.

D. Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b SGB V

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das zentrale Zulassungsverfahren der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) für den Wirkstoff Marstacimab ist im Oktober 2023 gestartet.

Mit Beschluss vom 4. April 2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Marstacimab im Anwendungsgebiet Hämophilie A und B eingeleitet.

Der Einleitung des Verfahrens lag die zum Zeitpunkt des Beschlusses vorliegende Orphan Designation der EMA für den Wirkstoff Marstacimab vom 14. Oktober 2016 für Hämophilie A (EU/3/16/1752) und vom 13. Dezember 2023 für Hämophilie B (EU/3/23/2866) zugrunde.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 der VerfO durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der

G-BA das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ist maßgeblich bedingt durch die Voraussetzungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 Nummer 1 und 2 SGB V, dass es sich um ein Arzneimittel handelt, dessen Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung der Verfahren der Union für die Genehmigung und Überwachung von Humanarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 5/2019 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für das nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde oder es sich um ein Arzneimittel handelt, das zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 zugelassen ist.

Mit Schreiben vom 17. Oktober 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer den G-BA darüber informiert, dass die Orphan Designation zur Behandlung der Hämophilie A (EU/3/16/1752) und die Orphan Designation zur Behandlung der Hämophilie B (EU/3/23/2866) für den Wirkstoff Marstacimab zurückgenommen wurden. Die Streichung des Wirkstoffes Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden ist auf der Internetseite der Europäischen Kommission („Community Register of not active orphan medicinal products“) am 11. Oktober 2024 veröffentlicht worden. Damit schied eine Zulassung als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) aus.

Am 18. November 2024 wurde eine Zulassung für Marstacimab für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren erteilt. Diese erfolgte weder als bedingte Zulassung, noch als Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen.

Die gesetzlichen Voraussetzungen für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 Nummer 1 und 2 SGB V für den Wirkstoff Marstacimab sind somit zum Zeitpunkt der vorliegenden Beschlussfassung nicht erfüllt.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Marstacimab in der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren“ ein.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. März 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. April 2024 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 4. April 2024 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 31. Juli 2024 übermittelt. Am 2. August 2024 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 30. August 2024.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 23. September 2024 statt.

Über die Einstellung des Verfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. November 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2024 über die Einstellung der Beratungen zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	5. Januar 2024 1. Februar 2024 7. März 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. April 2024	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	5. September 2024	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2024	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	2. Oktober 2024 21. Oktober 2024 18. November 2024	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens bzw. über die Einstellung des Verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Beratung der Beschlussvorlage zur Einstellung des Verfahrens
Plenum	5. Dezember 2024	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Berlin, den 5. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Marstacimab (Hämophilie A und B);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 5. Dezember 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ Folgendes beschlossen:

I. Das Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gemäß § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Marstacimab in der Behandlung von

„Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren“

wird eingestellt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am TT. Monat JJJJ in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 21.01.2025 B6

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

1. Verfahrenseinleitung zur Forderung
2. Konzept des IQWiG
3. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Marstacimab (Hämophilie A und B)

Vom 4. April 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2024 folgenden Beschluss gefasst:

I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Marstacimab in der Behandlung von:

   „Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren“

   eingeleitet.

II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.

III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.

IV. Dieser Beschluss tritt am Tag der Beschlussfassung des G-BA in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Marstacimab (Hämophilie A und B)

Vom 4. April 2024

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2

2. Eckpunkte der Entscheidung 2

3. Bürokratiekostenermittlung 4

4. Verfahrensablauf 4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Marstacimab ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 Nummer 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

a) die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,

b) den verfahrenseinleitenden Beschluss nach § 55,

c) die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 56 unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57,

d) die Auswertung der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 57 Absatz 5,

e) den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 Absatz 1 Satz 1 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit

erfolgt auf der Grundlage von Informationen zu diesem Arzneimittel, in der Regel insbesondere aus dem Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Recherche in Studienregistern nach laufenden oder abgeschlossenen Studien zu der betreffenden Indikation, einem Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a SGB V, sowie weiteren Informationen zu klinischen Studien. Des Weiteren kann das IQWiG zur Vorbereitung der Entscheidung über die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit der Durchführung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern sowie mit der Einschätzung der Patientenzahlen im zu beratenen Anwendungsgebiet beauftragt werden.

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Marstacimab ist im November 2023 gestartet[1].

Für den Wirkstoff Marstacimab liegt eine Orphan Designation der EMA vom 14. Oktober 2016 für Hämophilie A (EU/3/16/1752) und vom 13. Dezember 2023 für Hämophilie B (EU/3/23/2866) vor.

Im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit wurde eine Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Marstacimab für das für die Zulassung beantragte Indikationsgebiet der Behandlung der Hämophilie A und B durchgeführt.

Durch die Studienrecherche wurden zwei Phase 3 Studien, sowie eine Phase 1b/2 Dosisfindungsstudie und zwei Extensionsstudien für die Phase 1b/2 Studie identifiziert.

Bei der pivotalen Phase 3 Studie BASIS handelt es sich um eine offene cross-over Studie mit einem Behandlungsarm, in der Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 74 Jahren mit schwerer Hämophilie A und mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B, jeweils mit oder ohne Inhibitoren für Faktor VIII oder Faktor IX untersucht werden[2]. Aus der Studie BASIS liegen Ergebnisse für Studienteilnehmende mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren vor[3]. Eine weitere offene, unkontrollierte Phase 3 Studie (BASIS-KIDS)[4] untersucht Marstacimab bei Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren mit schwerer Hämophilie A oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B. Die Studie ist jedoch noch rekrutierend und das Studienende ist erst im Jahr 2028 geplant. Daher werden „Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren“ als relevante Patientenpopulation für die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Marstacimab festgelegt.

Im Rahmen der Studienrecherche wurden ausschließlich einarmige Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine direkt vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden

1 Agenda of the CHMP meeting 6-9 November 2023; 06.11.2023; EMA/CHMP/460963/2023
2 https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792
3 Marstacimab Phase 3 Data Presented at ASH 2023
4 https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801

Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. März 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. April 2024 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	5. Januar 2024 1. Februar 2024 7. März 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2024	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	4. April 2024	Beschlussfassung

Berlin, den 4. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und deren Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Marstacimab (Hämophilie A und B)

Vom 4. April 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 4. April 2024 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Marstacimab zur Behandlung von

„Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung nach § 50 Absatz 2 durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Z.B. Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierte zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt bzw. aktualisiert werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,

b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,

c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und

d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Marstacimab vom 4. April 2024
- Studienrecherche für den Wirkstoff Marstacimab vom 2. Januar 2024

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätester Zeitpunkt der 1. August 2024 vorgesehen.

Marstacimab (Hämophilie A und B)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

ABD-KONZEPT

Projekt: A24-39 Version: 1.0 Stand: 31.07.2024 IQWiG-Berichte – Nr. 1834

DOI: 10.60584/A24-39

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Marstacimab (Hämophilie A und B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.04.2024

Interne Projektnummer

A24-39

DOI-URL

https://dx.doi.org/10.60584/A24-39

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Marstacimab (Hämophilie A und B); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://dx.doi.org/10.60584/A24-39.

Schlagwörter

Marstacimab, Hämophilie A, Hämophilie B, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Marstacimab, Hemophilia A, Hemophilia B, Registries, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zum AbD-Konzept. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden. Für die Inhalte des AbD-Konzepts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Dragana Mitrovic.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Deutschen Hämophiliegesellschaft e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V. war nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden.

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis vi
Abkürzungsverzeichnis vii
Kurzfassung viii
1 Hintergrund 1
2 Fragestellung des Berichts 2
3 Projektverlauf 4
4 Methoden 5
5 Ergebnisse 8
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Marstacimab 8
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 8
5.3 Verfügbare Datenquellen 10
5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab 11
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen 12
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen 15
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung 15
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern 16
5.4.2 Charakterisierung der Register 16
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V 20
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register 20
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register 20
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V 27
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 27
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 27
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung 28
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 29
5.5.3 Auswertung der Daten 35

6 Fazit ... 40
7 Literatur ... 43
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung ... 54
Anhang B Suchstrategien ... 55
B.1 Bibliografische Datenbanken ... 55
B.2 Studienregister ... 56
Anhang C Rückmeldung zum Deutschen Hämophilieregister (DHR) ... 58
Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register ... 78
D.1 Deutsches Hämophilieregister ... 78
D.2 German Pediatric Hemophilia Research Database ... 81
D.3 PedNet-Register ... 83
Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ... 85

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung xvi
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Marstacimab 12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern 16
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung 40
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung..... 54
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das DHR 78
Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GEPHARD 81
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das PedNet-Register 83

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
ABR	annualisierte Blutungsrate
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.
DHR	Deutsches Hämophilieregister
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEPHARD	German Pediatric Hemophilia Research Database
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V.
Haemo-QoL-A	Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults
HJHS	Haemophilia Joint Health Score
HMA	Heads of Medicines Agencies
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PedNet	Pediatric Network on haemophilia management
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFG	Transfusionsgesetz
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
WBDR	World Bleeding Disorders Registry
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.04.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Marstacimab beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Marstacimab in der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellungen (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren (Fragestellung 1):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab.

Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren (Fragestellung 2):

- eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten.

Der G-BA macht dabei für beide Fragestellungen folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt.
- Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Marstacimab vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für Marstacimab zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab
- Recherche nach Indikationsregistern
  - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
    - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
    - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
  - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
  - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Marstacimab ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und der FDA vorlagen. Über die weiteren Recherchen wurden die 3 laufenden Studien BASIS und BASIS KIDS mit der Extensionsstudie B7841007 sowie die 2 bereits abgeschlossenen Studien B7841002 und B7841003 identifiziert.

Die 1-armige Studie BASIS ist eine multizentrische Studie, in die männliche Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität ≤ 2 %) und einem Mindestgewicht von 35 kg beim Screening eingeschlossen wurden. Es konnten sowohl Patienten mit und ohne nachweisbare Hemmkörper eingeschlossen werden. Patienten ohne Hemmkörper, die vor Studieneinschluss eine Routineprophylaxe mit Faktorkonzentraten erhielten, mussten innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss eine Therapie-Compliance von ≥ 80 % nachweisen. Gleichzeitig mussten sich die Patienten dazu bereit erklären, ihre vorherige Behandlung in der 6-monatigen Beobachtungsphase der Studie fortzusetzen. Primäre Endpunkte der Studie sind die annualisierte Blutungsrate (ABR) behandelter Blutungen und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Das Studienende wird für Juni 2025 erwartet.

Die 1-armige Studie BASIS KIDS ist eine multizentrische Studie, in die männliche Patienten unter 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität ≤ 2 %) mit oder ohne Hemmkörper eingeschlossen werden. Patienten ohne Hemmkörper müssen für ≥ 12 Monate vor Studienbeginn eine stabile Routineprophylaxe mit ≥ 50 Expositionstagen erhalten haben und eine > 80 % Compliance vorweisen. Primäre Endpunkte der Studie sind die ABR behandelter Blutungen und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Das Studienende wird für September 2028 erwartet.

Die Studie B7841007 dient der Langzeitnachbeobachtung von Patienten mit Hämophilie A oder B, die im Rahmen der interventionellen Studien BASIS oder BASIS KIDS mit Marstacimab behandelt wurden. Bis zu 7 Jahre werden unter anderem spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs) (z. B. thromboembolische Ereignisse, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktische Reaktionen), die ABR und schwerwiegende UEs (SUEs) erhoben. Das Studienende wird für Juli 2030 erwartet.

In die abgeschlossene 1-armige Studie B7841002 wurden erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper eingeschlossen. Die Patienten mussten zuvor eine Bedarfsbehandlung erhalten haben und in den 6 Monaten vor dem Screening mindestens 6 akute Blutungsepisoden aufweisen. Geplante Endpunkte waren unter anderem UEs, Endpunkte zur Pharmakokinetik und die ABR als Wirksamkeitsendpunkt. Die Studie lief von März 2017 bis Dezember 2018.

In die abgeschlossene 1-armige Studie B7841003 wurden erwachsene Patienten aus der Studie B7841002 und weitere erwachsene Patienten neu eingeschlossen. Die Hämophilie-Patienten (Faktoraktivität ≤ 1 %) mit oder ohne Hemmkörper mussten zuvor eine Bedarfsbehandlung erhalten haben und in den 6 Monaten vor dem Screening mindestens 6 akute Blutungsepisoden aufweisen. Geplante Endpunkte waren unter anderem UEs und die ABR als Wirksamkeitsendpunkt. Die Studie lief von Mai 2018 bis August 2020.

Alle genannten Studien sind nicht vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Insgesamt sind die abgeschlossenen und die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 6 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation Hämophilie A und / oder Hämophilie B eingeschlossen werden: Das Deutsche Hämophilieregister (DHR), das European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) System, das German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD), das Pediatric Network on haemophilia management (PedNet), das World Bleeding Disorders Registry (WBDR) und das World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR). Da am WBDR und am WFH GTR keine deutschen Zentren beteiligt sind, werden die Register entsprechend der Einschlusskriterien nicht näher charakterisiert. Im EUHASS werden primär Sicherheitsdaten erfasst und es enthält keine umfassenden Daten zur Therapie und zum Krankheitsverlauf, weshalb sich auch das EUHASS nicht als primäre Datenquelle für die AbD eignet. Zur Charakterisierung der Indikationsregister DHR, GEPHARD und PedNet wurden die Registerbetreibenden gebeten einen Fragebogen zu beantworten. Die Registerbetreibenden des DHR aktualisierten den bereits für das AbD-Konzept zu Fidanacogen Elaparvovec (A23-97) im Anwendungsgebiet Hämophilie B beantworteten Fragebogen. Da bis zur Fertigstellung des Konzepts seitens der Registerbetreibenden des GEPHARD und des PedNet Registers keine Rückmeldung erfolgte, wurde zur Eignungsprüfung der Register lediglich auf die öffentlich verfügbaren Informationen zurückgegriffen.

Das DHR ist ein Indikationsregister und seit 2008 aktiv. Es ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (DHG), der

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich dazu verpflichtet, Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom oder Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII an das DHR zu melden. Es gibt 2 Arten der Datenmeldung an das Register, die Sammelmeldung und die erweiterte Datenmeldung (Einzelmeldung). Liegt kein Einverständnis der Patientinnen und Patienten zur erweiterten Datenmeldung vor, melden Ärztinnen und Ärzte aggregierte Daten zu Patientenzahlen (differenziert nach Schweregrad der Erkrankung und Altersgruppen) und Verbrauch an Gerinnungspräparaten 1-mal jährlich (spätestens bis zum 01.07. des Folgejahres) über eine Sammelmeldung. Liegt eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung vor, werden erweiterte Daten zur Therapie, Diagnose und medizinisch relevanten Ereignissen in pseudonymisierter Form erfasst. Die Meldung von Ereignissen kann in diesem Fall bei Bedarf erfolgen, mindestens jedoch 1-mal jährlich entsprechend den gesetzlichen Vorgaben.

Das GEPHARD ist seit Januar 2017 aktiv und wird von der Ständigen Kommission Pädiatrie unter der Schirmherrschaft der GTH betrieben. Es handelt sich hierbei um eine prospektive, multizentrische, nicht kontrollierte und nicht interventionelle Kohortenstudie, welche zum Ziel hat, die Versorgungssituation junger Betroffener mit Hämophilie in Deutschland zu erfassen und Fragen zur Behandlungsstrategie (z. B. zur Vermeidung von Hemmkörpern oder Gelenkschäden) zu klären. Es erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit dem PedNet-Register und dem DHR. In das Register werden Patienten von 0 bis 18 Jahre mit neu diagnostizierter Hämophilie A oder B und einer Faktorrestaktivität von < 1 % bis 25 % in Deutschland eingeschlossen und insbesondere über die ersten 100 Expositionstage nach Einnahme eines Gerinnungsmedikamentes beobachtet.

Das PedNet startete 1996 als Zusammenarbeit von 22 Kinderärztinnen und -ärzten aus 16 europäischen Ländern. Es wurde initiiert, um eine Infrastruktur für die klinische Forschung zur Behandlung von Kindern mit Hämophilie zu schaffen. Die Forschungsfragen beschäftigen sich insbesondere mit den entscheidenden Faktoren der Hemmkörperentwicklung, den Nebenwirkungen der Behandlung und den Auswirkungen verschiedener Behandlungsschemata auf das langfristige Behandlungsergebnis. Im Jahr 2003 wurde das PedNet-Register zur Erfassung aller neu diagnostizierten Kinder mit Hämophilie A oder B eingerichtet. Eingeschlossen werden Patienten jeglichen Schweregrades der Hämophilie A oder B (Faktorrestaktivität < 25 %), die ab dem 01.01.2000 geboren wurden und deren Behandlung in einem der teilnehmenden Zentren erfolgt.

Eignung der Register als Datenquelle für die AbD

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Marstacimab ist das DHR die einzige bereits bestehende geeignete Datenquelle. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass

die vom DHR bereits geplanten Erweiterungen (bspw. des Datensatzes [PROs und UEs]) und weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) umgesetzt werden. Dennoch verbleibt weiterer Anpassungsbedarf. Dies betrifft unter anderem ein PRO-Instrument für Jugendliche ab 12 Jahren, die präzise Definition spezifischer UEs, eine Anpassung der Meldestruktur (einheitliche Meldezeitpunkte) sowie eine Erhöhung der Patientenzahlen in Einzelmeldung.

Im GEPHARD sowie im PedNet-Register werden Patienten lediglich bis zum 18. Lebensjahr begleitet, sodass die Register jeweils nur einen Teil der vorliegenden Fragestellung der AbD abdecken könnten. Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht ist davon auszugehen, dass jugendliche Patienten aus Deutschland bereits über das DHR erfasst sind. Basierend auf den zur Verfügung stehenden, öffentlichen Informationen eignet sich weder das GEPHARD noch das PedNet-Register als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage. Die AbD zu Marstacimab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das DHR kann nach Umsetzung der bereits geplanten Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) sowie der Erhöhung der Patientenzahlen in Einzelmeldung als primäre Datenquelle für eine AbD zu Marstacimab dienen. Für Anpassungen, die im DHR nicht möglich sind, muss dennoch sichergestellt werden, dass die Daten, beispielsweise im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung, erfasst werden.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der G-BA bereits den Beschluss zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec gefasst und diese zeitnah in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B starten. Darüber hinaus hat der G-BA für Fidanacogen Elaparvovec ein weiteres Verfahren zur Forderung einer AbD in der Hämophilie B eingeleitet. Diese Populationen werden sich mit der Population von Marstacimab (bezogen auf Erwachsene) in weiten Teilen überlappen. Es ist davon auszugehen, dass die AbD zu Marstacimab allein im DHR nur dann realisierbar ist, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie für alle AbDs, die bereits über das DHR laufen, im Kontrollarm eingeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für das Anwendungsgebiet der Hämophilie B. Der Kontrollarm muss im vorliegenden Fall um jugendliche Patienten ergänzt

werden. Sofern die AbD allein im DHR durchgeführt werden soll, ist es sinnvoll, die bereits zuvor in den AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) zu übernehmen.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer. Angesichts der im Anwendungsgebiet häufig auftretenden Gelenkblutungen und daraus resultierenden Gelenkveränderungen ist es sinnvoll, die Patienten in beiden Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 3 Jahre nachzubeobachten.

Das primäre Ziel der Behandlung ist, Blutungsfreiheit zu erreichen bzw. die Blutungsrate zu verringern. Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, ist daher grundsätzlich eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt der ABR für behandelte Blutungen für einen Vergleich von Marstacimab gegenüber der Vergleichstherapie vorgesehen.

Basierend auf den Annahmen aus vorherigen Hämophilie-Konzepten (ABR von 2,6 bis 3,6 unter Vergleichstherapie) sind die Daten bzw. Ergebnisse der BASIS-Studie bezogen auf den deutschen Versorgungskontext nicht sinnvoll interpretierbar. Bereits in der Beobachtungsphase, aber auch in der aktiven Behandlungsphase der BASIS-Studie liegt die ABR mit 7,85 bzw. 5,08 behandelter Blutungen/Jahr für Patienten unter Routineprophylaxe vergleichsmäßig hoch, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist. Darüber hinaus ist unklar, wie die weitere Reduktion auf 2,27 behandelte Blutungen/Jahr in der Extensionsstudie zustande kommt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Reduktion allein dadurch zu erklären ist, dass lediglich diejenigen Patienten, die besonders von Marstacimab profitieren, in die Extensionsstudie wechselten. Zusammenfassend ist in der vorliegenden Datenkonstellation und den bestehenden Unsicherheiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse der BASIS Studie auf den deutschen Versorgungskontext eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt ABR nicht sinnvoll durchführbar.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Emicizumab kommen in Deutschland circa 2000 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, für eine Routineprophylaxe infrage. Hiervon sind jedoch noch Patienten unter 12 Jahre abzuziehen. Basierend auf den Angaben der Registerbetreibenden und unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten ohne Hemmkörper und mit einer Routineprophylaxe (94 %) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet im DHR ungefähr 1150 Patienten in Einzelmeldung dokumentiert. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der in Sammelmeldung erfassten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Etranacogen Dezaparvovec gibt es in Deutschland circa 340 erwachsene Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Hemmkörper in ihrer Vorgeschichte. Hierzu sind noch jugendliche Patienten (≥ 12 Jahre) zu addieren. Basierend auf den Angaben der Registerbetreibenden kann nicht exakt abgeschätzt werden, wie viele der Hämophilie-B-Patienten im DHR letztlich vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, da die Patientenzahlen nicht getrennt nach dem Schweregrad der Hämophilie B vorliegen. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der in Sammelmeldung erfassten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Vor dem Hintergrund der bereits im Anwendungsgebiet der Hämophilie geforderten AbDs und unter Berücksichtigung der vorliegenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet ist es unabhängig vom Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung sinnvoll, eine AbD durchzuführen. Eine AbD zu Marstacimab würde aussagekräftige Ergebnisse im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien generieren, die bestehende Evidenzlücke füllen und den therapeutischen Stellenwert gegenüber den Therapie-alternativen klären.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Marstacimab gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Marstacimab soll anstelle von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten bzw. Emicizumab als Prophylaxetherapie eingesetzt werden. Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung muss daher ein Verfahren etabliert werden (z. B. mittels Target Trial Emulation), welches einen einheitlichen Beobachtungsstart zwischen den Patienten, die weiterhin mit der Faktor-VIII/IX-Prophylaxe bzw. Emicizumab behandelt werden und denen, die auf eine Therapie mit Marstacimab wechseln, gewährleistet.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Marstacimab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

	Fragestellung 1	**Fragestellung 2**
P(opulation)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren
I(ntervention)	Marstacimab[a]	
C(omparison)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab[a]	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten[a]
O(utcome)	▪ Mortalität ▪ Morbidität ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen - behandelte Blutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Bildung von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Hemmkörpern - thromboembolische Ereignisse - Hypersensitivitätsreaktionen	

a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Marstacimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophilieregister kann als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Voraussetzung hierfür ist die Umsetzung der vom DHR bereits geplanten Erweiterungen, beispielsweise des Datensatzes (PROs und UEs) und weiterer Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification). Dennoch verbleibt weiterer Anpassungsbedarf. Dies betrifft unter anderem ein PRO-Instrument für Jugendliche ab 12 Jahren, die präzise Definition spezifischer UEs, eine Anpassung der Meldestruktur (einheitliche Meldezeitpunkte) sowie die Erhöhung der Patientenzahlen in Einzelmeldung.
- Die AbD zu Marstacimab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Darüber hinaus ist zu beachten, dass die AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec zeitnah in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B starten. Die AbD zu Marstacimab ist allein im DHR nur dann realisierbar, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie für alle AbDs, die bereits über das DHR laufen, im Kontrollarm eingeschlossen werden. Der Kontrollarm muss im vorliegenden Fall um jugendliche Patienten ergänzt werden. Sofern die AbD allein im DHR durchgeführt werden soll, ist es sinnvoll, die bereits in der AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) zu übernehmen.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
  - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Datenkonstellation nicht sinnvoll durchführbar.
  - Allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung ergibt sich, dass insgesamt mindestens 100 Patientinnen und Patienten pro Fragestellung eingeschlossen werden müssen.
  - Im vorliegenden Anwendungsgebiet schwere Hämophilie A sind circa 1150 Patienten im DHR in Einzelmeldung dokumentiert. In Sammelmeldung waren 827 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper erfasst. Im Anwendungsgebiet mittelschwere oder schwere Hämophilie B kann die vorhandene Patientenzahl in Einzelmeldung im DHR nicht abgeschätzt werden. Basierend auf dem Beschluss zu Etranacogen, welcher sich nur auf erwachsene Patienten bezieht, wird von einer Patientenzahl von circa 340 Patienten ausgegangen.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen im Register, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zu Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund bestehender Unsicherheiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, ist es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen. Dies betrifft insbesondere auch die Klärung des therapeutischen Stellenwerts gegenüber Therapiealternativen.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Der G-BA hat in der Indikation Hämophilie bereits Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für die Wirkstoffe Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec beschlossen und für den Wirkstoff Fidanacogen Elaparvovec eingeleitet. In der vorliegenden Situation ist auch die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparate als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt werden. Zudem wäre dadurch eine einheitliche Datenerhebung mit bspw. einheitlichen Endpunktoperationalisierungen gewährleistet.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Marstacimab

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauflagt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [1]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [2]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 04.04.2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Marstacimab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Das vorliegende AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Das AbD-Konzept wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Marstacimab in der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellungen (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren (Fragestellung 1):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab.

Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren (Fragestellung 2):

- eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten.

Der G-BA macht dabei für beide Fragestellungen folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt.
- Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Marstacimab vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 04.04.2024 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Marstacimab beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Marstacimab zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Marstacimab gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA)
- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Clinical Trials Information System

In folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche relevante Dokumente vorliegen, die in den Studienregistereinträgen referenziert sind. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Websuche mit den Studiennamen.

Recherche nach Indikationsregistern

Als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern wird zum einen das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I23-06 zu Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand Juni 2023) [4] herangezogen. Zum anderen wurde für Hämophilie A eine Suche nach Indikationsregistern durchgeführt.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- bibliografische Datenbank
  - MEDLINE
- Studienregister
  - ClinicalTrials.gov
  - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
  - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
  - Orphanet
  - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP) (im Rahmen des IQWiG Auftrags I23-06 [4])
  - Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency (HMA-EMA) Catalogues of real-world data sources and studies
  - International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist.

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [2]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

Konzeptentwicklung

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnahe Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Marstacimab

Das zentrale Zulassungsverfahren für Marstacimab startete im November 2023 bei der EMA [5]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag noch keine Positive Opinion durch die EMA und entsprechend auch keine Zulassung in der EU vor.

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für Marstacimab ausschließlich 1-armige Studien identifiziert [6]. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine direkt vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierten Patientenpopulationen.

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine hereditäre Blutgerinnungsstörung. Durch einen x-chromosomal vererbten Defekt im für den Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-codierenden Gen kann kein bzw. nur wenig des funktionsfähigen Gerinnungsfaktors VIII bzw. IX gebildet werden. Hämophilie A wird durch den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII verursacht, die Ursache der Hämophilie B ist ein Mangel an Gerinnungsfaktor IX. Durch die x-chromosomale Vererbung sind fast ausschließlich männliche Patienten von der Hämophilie A bzw. B betroffen [7]. Die Einteilung des Schweregrads richtet sich nach der gemessenen Faktor-Restaktivität. Patienten mit einer schweren Hämophilie A oder B weisen eine Faktor-Restaktivität von < 1 % auf und haben ein größeres Risiko für Spontanblutungen, insbesondere in Gelenke und Muskeln [7]. Bei einer mittelschweren Hämophilie weisen die Patienten eine Faktor-Restaktivität von 1 % bis 5 % auf und es kommt weniger häufig zu Gelenkblutungen [7]. Durch die prophylaktische, regelmäßige intravenöse Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors mit plasmatischen oder rekombinanten Gerinnungsfaktorpräparaten stehen Therapien zur Verfügung, mit denen das Risiko für Blutungsereignisse reduziert

werden kann [8]. Dennoch können weiterhin Spontaneinblutungen, vor allem in bereits vorgeschädigte Gelenke, mit im Verlauf potenziell auftretenden arthritischen Gelenkverformungen, auftreten. Jede erneut auftretende Gelenkblutung erhöht dabei das Risiko weiterer Blutungen. Ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Hämophilie A und B ist es somit, Blutungsereignisse, insbesondere in die Gelenke, zu verhindern. Zur Beurteilung des Gelenkstatus können z. B. validierte Gelenkscores eingesetzt werden [9].

Im Falle auftretender Blutungen unter der Prophylaxetherapie können bei Bedarf zusätzliche Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparate gegeben werden (Bedarfsbehandlung).

Eine mögliche Komplikation unter der Substitutionstherapie mit Faktor-Präparaten ist die Bildung neutralisierender Antikörper gegen den exogen zugeführten Faktor (sogenannte Hemmkörperbildung). Diese tritt vor allem während der ersten Faktorgaben auf und betrifft circa 30 % der Patienten mit Hämophilie A und etwa 5 % der Patienten mit Hämophilie B [10]. Aus dem Jahresbericht des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) [11] geht hervor, dass im Jahr 2021 in Deutschland 156 Patienten mit Hämophilie A und 7 Patienten mit Hämophilie B Hemmkörper aufwiesen.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen die Kunitz-2-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). TFPI ist ein Protein, das die Blutgerinnung hemmt. Mittels Marstacimab soll die gerinnungshemmende Funktion von TFPI reduziert und dadurch die Blutgerinnung verstärkt werden [12,13].

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene PICO-Schema.

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

	Fragestellung 1	**Fragestellung 2**
P(opulation)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren
I(ntervention)	Marstacimab[a]	
C(omparison)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab[a]	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten[a]
O(utcome)	▪ Mortalität ▪ Morbidität ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen - behandelte Blutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Bildung von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Hemmkörpern - thromboembolische Ereignisse - Hypersensitivitätsreaktionen	

a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

Die in Tabelle 2 dargestellten Endpunkte sind im Rahmen der AbD in einer geeigneten und patientenrelevanten Operationalisierung zu erheben.

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich

aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1 bis 5.3.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Marstacimab

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 27.06.2024).

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 15.04.2024, Suchstrategien in Anhang B).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 27.06.2024).

Zusätzliche relevante Dokumente wurden über die Sichtung der Studienregistereinträge und über eine orientierende Websuche mit den Studiennamen recherchiert.

Marstacimab ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und der FDA vorlagen.

Über die Recherche in Studienregistern wurden die 3 laufenden Studien BASIS und BASIS KIDS mit der Extensionsstudie B7841007 sowie die 2 bereits abgeschlossenen Studien B7841002 und B7841003 identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Marstacimab

Studie	**Verfügbare Dokumente**			
	Zulassungs-unterlagen der EMA / FDA	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**G-BA-Unterlagen**	**Publikation und sonstige Dokumente**
Laufende und geplante Datenerhebungen				
B7841005 (BASIS)	nein	ja [14,15] / nein	nein	ja [13,16-18]
B7841008 (BASIS KIDS)	nein	ja [19] / nein	nein	nein
B7841007	nein	ja [20] / nein	nein	nein
Abgeschlossene Datenerhebungen				
B7841002	nein	ja / ja [21,22]	nein	ja [23]
B7841003	nein	ja / ja [24,25]	nein	ja [26]
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen

Studie B7841005 (BASIS)

Die 1-armige Studie BASIS ist eine multizentrische Studie, in die männliche Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität ≤ 2 %) und einem Mindestgewicht von 35 kg beim Screening eingeschlossen wurden. Da die Rekrutierung in Deutschland vorzeitig beendet wurde, wurde kein Patient aus Deutschland in die Studie eingeschlossen.

In die BASIS-Studie konnten sowohl Patienten mit und ohne nachweisbare Hemmkörper eingeschlossen werden. Patienten ohne Hemmkörper, die vor Studieneinschluss eine Routineprophylaxe mit Faktorkonzentraten erhielten, mussten innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss eine Therapie-Compliance von ≥ 80 % nachweisen. Patienten ohne Hemmkörper mit einer Bedarfsbehandlung mussten ≥ 6 akute Blutungsepisoden (spontan oder traumatisch) aufweisen, welche die Infusion von Gerinnungsfaktoren erforderte. Gleichzeitig mussten sich die Patienten dazu bereit erklären, ihre vorherige Behandlung in der Beobachtungsphase der Studie fortzusetzen.

Die Studie umfasst eine 6-monatige Beobachtungsphase, in der die Patienten die Therapie, die sie vor Studieneinschluss erhielten (Bedarfs- oder Routineprophylaxe), weiterführten. Anschließend folgte eine 12-monatige aktive Behandlungsphase mit Marstacimab. Nach einer Anfangsdosis von 300 mg erfolgt eine wöchentliche subkutane Applikation von 150 mg Marstacimab. Eine Erhöhung auf 300 mg ist für Patienten nach 6 Monaten möglich, die die Kriterien für eine Dosiseskalation erfüllen.

Primäre Endpunkte der Studie sind die annualisierte Blutungsrate (ABR) behandelter Blutungen und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Das Studienende wird für Juni 2025 erwartet.

Das Studienprotokoll zu dieser Studie war zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Darüber hinaus ist unklar, ob ein Vorher-nachher-Vergleich mit der Faktor-VIII/IX-Prophylaxetherapie in der Beobachtungsphase aufgrund potenziell ungleicher Studienbedingungen (bspw. unterschiedliche Erhebungsintervalle) in der nicht interventionellen Beobachtungsphase und der interventionellen BASIS-Studie sinnvoll interpretierbar wäre. Zudem ist zu beachten, dass u. a. aufgrund methodischer Limitationen Unsicherheiten darüber bestehen können, ob die beobachteten Effekte nach Wechsel der Therapie tatsächlich auf die Intervention oder auf andere patientenindividuelle Faktoren zurückzuführen sind.

Studie B7841008 (BASIS KIDS)

Die 1-armige Studie BASIS KIDS ist eine multizentrische Studie, in die männliche Patienten unter 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität ≤ 2 %) mit oder ohne Hemmkörper eingeschlossen werden. Zunächst wird die Studie für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, danach für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren und zuletzt für Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren geöffnet.

Für die Patienten müssen genaue Aufzeichnungen über alle Faktor-VIII-, Faktor-IX- oder Bypass-Infusionen und Blutungsereignisse für mindestens 1 Jahr vor Studieneintritt vorliegen. Patienten ohne Hemmkörper müssen für ≥ 12 Monate vor Studienbeginn eine stabile Routine-prophylaxe mit ≥ 50 Expositionstagen erhalten haben und eine > 80 % Compliance vorweisen.

Die Studie umfasst eine Screeningphase von etwa 1 Monat, eine Behandlungsphase über 12 Monate und eine Follow-up-Phase von 1 Monat. Während der Behandlungsphase wird allen Patienten 1-mal wöchentlich Marstacimab subkutan appliziert.

Primäre Endpunkte der Studie sind die ABR behandelter Blutungen und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Das Studienende wird für September 2028 erwartet.

Das Studienprotokoll zu dieser Studie war zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Auch ein Vorher-nachher-Vergleich mit der Faktor-VIII/IX-Prophylaxetherapie in der oben genannten Beobachtungsphase, wäre in der vorliegenden Datenlage aufgrund ungleicher Studien-bedingungen (bspw. unterschiedliche Erhebungsintervalle) in der nicht interventionellen Be-obachtungsphase und der interventionellen BASIS-KIDS-Studie nicht sinnvoll interpretierbar.

Studie B7841007

Die Studie B7841007 ist eine Extensionsstudie und dient der Langzeitnachbeobachtung von Patienten mit Hämophilie A oder B, die im Rahmen der interventionellen Studien B7841005 (BASIS) oder B7841008 (BASIS KIDS) mit Marstacimab behandelt wurden. Die Patienten mussten zum Einschluss in die Studie die vorherigen Studien erfolgreich abgeschlossen haben, d. h. die Studien durften nicht vorzeitig abgebrochen worden sein. Bis zu 7 Jahre werden unter anderem spezifische UEs (z. B. thromboembolische Ereignisse, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktische Reaktionen), die ABR und SUEs erhoben. Das Studienende wird für Juli 2030 erwartet.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zu der geplanten Studie nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Abgeschlossene Datenerhebungen

Studie B7841002

In die 1-armige Studie B7841002 wurden 27 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper eingeschlossen. Die Patienten mussten zuvor eine Bedarfsbehandlung erhalten haben und in den 6 Monaten vor dem Screening mindestens 6 akute Blutungsepisoden aufweisen.

Je nach Hemmkörperstatus erhielten die Patienten in 4 Kohorten unterschiedliche Dosierungen von Marstacimab, welche 1-mal wöchentlich subkutan appliziert wurde (ohne Hemmkörper: 300 mg, 1-mal 300 mg-Anfangsdosis und nachfolgend 150 mg-Dosen oder 450 mg; mit Hemmkörpern: 300 mg). Die Patienten wurden insgesamt 85 Tage mit Marstacimab behandelt und für 1 Monat nachbeobachtet. Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten in die Studie B7841003 eingeschlossen werden.

Geplante Endpunkte waren unter anderem UEs, Endpunkte zur Pharmakokinetik und die ABR als Wirksamkeitsendpunkt. Die Studie lief von März 2017 bis Dezember 2018.

Die Studie umfasst ausschließlich Patienten mit einer vorherigen Bedarfsbehandlung, welche nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind. Zusätzlich ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Studie B7841003

In die 1-armige Studie B7841003 wurden 18 erwachsene Patienten aus der Studie B7841002 und 2 weitere erwachsene Patienten neu eingeschlossen. Die Hämophilie-Patienten (Faktoraktivität ≤ 1 %) mit oder ohne Hemmkörper mussten zuvor eine Bedarfsbehandlung

erhalten haben und in den 6 Monaten vor dem Screening mindestens 6 akute Blutungsepisoden aufweisen.

Patienten, welche in der vorherigen Studie 300 mg Marstacimab erhielten, führten die Behandlung fort. Patienten, die andere Dosierungen erhielten oder neu eingeschlossen wurden, bekamen eine 1-malige Anfangsdosis von 300 mg und nachfolgend 150 mg Marstacimab. Die Patienten wurden insgesamt 365 Tage mit Marstacimab behandelt und für 1 Monat nachbeobachtet.

Geplante Endpunkte waren unter anderem UEs und die ABR als Wirksamkeitsendpunkt. Die Studie lief von Mai 2018 bis August 2020.

Die Studie umfasst ausschließlich Patienten mit einer vorherigen Bedarfsbehandlung, welche nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind. Zusätzlich ist die Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden 3 laufende und 2 abgeschlossene Datenerhebungen identifiziert.

Alle genannten Studien sind nicht vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, sodass diese Studien keine geeignete Datenquelle für die AbD darstellen.

Insgesamt sind die abgeschlossenen und die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD

zu Marstacimab zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern zum einen das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags I23-06 zu Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern) [4] herangezogen. Zum anderen wurde eine Suche nach Indikationsregistern für Hämophilie A durchgeführt. Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 27.06.2023 bzw. am 26.06.2024) wurden dahin gehend geprüft, ob sie sich gemäß Einschlusskriterien als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab eignen. Die Dokumentation der Informationsbeschaffung für Hämophilie A findet sich in Anhang A und Anhang B.

Durch die Suche wurden 6 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation Hämophilie A und / oder Hämophilie B eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Eintrag in Studienregister**	**Sonstige Dokumente**
Identifizierte Indikationsregister			
DHR	ja [27-30]	nein	ja [11,31]
EUHASS	ja [32-34]	nein	ja [35-38]
GEPHARD	ja [39]	ja [40,41]	ja [42,43]
PedNet Registry	ja [44]	ja [45]	ja [46-49]
Register ohne Zentrum in Deutschland			
WBDR	nein	ja [50]	ja [51-53]
WFH GTR	ja [54]	ja [55]	ja [56-58]
DHR: Deutsches Hämophilieregister; EUHASS: European Haemophilia Safety Surveillance; GEPHARD: German Pediatric Hemophilia Research Database; PedNet: Pediatric Network on haemophilia management; WBDR: World Bleeding Disorders Registry; WFH GTR: World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry			

Sowohl am World Bleeding Disorders Registry (WBDR) als auch am World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH-GTR) sind derzeit keine deutschen Zentren beteiligt. Dadurch eignen sie sich gemäß Einschlusskriterien nicht als primäre Datenquelle für die AbD und werden daher im Folgenden nicht weiter beschrieben.

5.4.2 Charakterisierung der Register

Deutsches Hämophilieregister (DHR)

Das DHR ist ein Indikationsregister und seit 2008 aktiv. Es ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (DHG), der

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [59]. Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich dazu verpflichtet, Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom oder Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII an das DHR zu melden [60]. Bis zum Jahr 2019 sollten durch das DHR vor allem Informationen zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen erfasst werden. Durch die überarbeiteten Leitlinien zur klinischen Prüfung von rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII- und Faktor-IX-Produkten der EMA [61,62] und der folgenden Novellierung des Transfusionsgesetzes (TFG) im Jahr 2019 wurden umfangreiche Anpassungen am Datensatz des DHR vorgenommen. Ziel war dabei u. a., eine Zusammenführung verschiedener Registerdaten zu vereinfachen und durch umfassendere Datensätze die Registerdaten auch für die Forschung zu nutzen [27].

Es gibt 2 Arten der Datenmeldung an das Register, die Sammelmeldung und die erweiterte Datenmeldung (Einzelmeldung). Liegt kein Einverständnis der Patienten zur erweiterten Datenmeldung vor, melden Ärztinnen und Ärzte aggregierte Daten zu Patientenzahlen (differenziert nach Schweregrad der Erkrankung und Altersgruppen) und Verbrauch an Gerinnungspräparaten 1-mal jährlich (spätestens bis zum 01.07. des Folgejahres) über eine Sammelmeldung [63]. Liegt eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung vor, werden erweiterte Daten zur Therapie, Diagnose und medizinisch relevanten Ereignissen in pseudonymisierter Form erfasst. Die Meldung von Ereignissen kann in diesem Fall bei Bedarf erfolgen, mindestens jedoch 1-mal jährlich entsprechend den gesetzlichen Vorgaben [63-65].

Im Jahr 2021 meldeten 137 Einrichtungen Daten zu insgesamt 17 036 Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen im Register, von denen für 2 993 Patientinnen und Patienten (18 %) Daten in Form von Einzelmeldungen vorlagen [11]. Insgesamt waren 4 873 Patienten mit Hämophilie A, davon 2 612 mit einer schweren Verlaufsform, und 926 Patienten mit Hämophilie B, davon 414 mit einer schweren und 197 mit einer moderaten Verlaufsform, gemeldet [11]. Bei 89 Erwachsenen und 67 Kindern/Jugendlichen mit Hämophilie A wurden Faktor-VIII-Hemmkörper und bei 5 Erwachsenen und 2 Kindern/Jugendlichen mit Hämophilie B Faktor-IX-Hemmkörper nachgewiesen (weitere Angaben zur für die Fragestellung der AbD relevanten Patientenpopulation finden sich in Abschnitt 5.5.2).

European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) System

Das EUHASS-Register wurde 2008 durch die Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) und 9 pharmazeutische Unternehmen gegründet [66]. Im EUHASS werden Patientinnen und Patienten mit Hämophilie und weiteren vererbbaren Erkrankungen des Blutsystems in Europa registriert. Das Ziel des Registers ist die Sammlung von Sicherheitsdaten zu unterschiedlichen Therapieoptionen. Ereignisse, die in dem Register erfasst werden sollen,

sind unter anderem das Auftreten allergischer Reaktionen, infusionsbedingte Infektionen, die Entwicklung von Hemmkörpern unter der Therapie sowie das Auftreten von Thrombosen und anderen UEs [67]. Detaillierte Angaben zu Therapien und zum Krankheitsverlauf werden nicht dokumentiert.

Teilnehmende Zentren sollen darüber hinaus am Ende eines jeden Jahres Informationen zur Anzahl der von ihnen erfassten Patientinnen und Patienten sowie zum Verbrauch der Gerinnungsfaktoren bereitstellen.

Finanziert wird das Register derzeit durch verschiedene pUs, die Gerinnungsfaktor-Präparate produzieren bzw. vertreiben [66].

Das EUHASS-Register wurde zur Erhebung von Sicherheitsdaten bei Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen entwickelt. Da es zudem keine detaillierten Angaben zur Therapie und zum Krankheitsverlauf enthält, eignet sich das EUHASS nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD und wird nachfolgend nicht weiter betrachtet.

German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD)

Das GEPHARD ist seit Januar 2017 aktiv und wird von der Ständigen Kommission Pädiatrie unter der Schirmherrschaft der GTH betrieben. Es handelt sich hierbei um eine prospektive, multizentrische, nicht kontrollierte und nicht interventionelle Kohortenstudie, welche zum Ziel hat, die Versorgungssituation junger Betroffener mit Hämophilie in Deutschland zu erfassen und Fragen zur Behandlungsstrategie (zum Beispiel zur Vermeidung von Hemmkörpern oder Gelenkschäden) zu klären. Es erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit dem PedNet-Register und dem DHR. Finanziert wird das Register durch verschiedene pUs [43].

In das Register werden Patienten von 0 bis 18 Jahre mit neu diagnostizierter Hämophilie A oder B und einer Faktorrestaktivität von < 1 % bis 25 % in Deutschland eingeschlossen. Patienten werden besonders über die ersten 100 Expositionstage nach Einnahme eines Gerinnungsmedikamentes beobachtet und folgende Angaben erhoben: Behandlung, Grund für die Behandlung, Art und Ort von Blutungen, diagnostische Bestätigung von Blutungen, verabreichte Faktorkonzentrate oder Behandlungen mit Wirkstoffalternativen zur klassischen Substitutionstherapie, Dosis und Ergebnisse von Hemmstofftests. Allerdings werden nur Daten erfasst, die in den jeweiligen Zentren im Rahmen von Routinevorstellungen ohnehin erhoben werden. Nach den ersten 100 Expositionstagen werden die Patienten je nach Schweregrad der Hämophilie (definiert durch die Restaktivität) entweder 1-mal jährlich bei mittelschwerer und schwerer Hämophilie oder bei leichter Hämophilie mindestens alle 2 Jahre nachbeobachtet [39]. Der primäre Endpunkt der Kohortenstudie ist die Anzahl der Patienten mit Antikörperentwicklung gegen exogene Gerinnungsfaktoren. Darüber hinaus können beispielsweise Daten zum Gelenkstatus, der Lebensqualität und den Lebensumständen erhoben werden [43].

Zum Zeitpunkt Juni 2021 waren insgesamt 306 Betroffene von 39 Zentren in Deutschland in dem Register dokumentiert [39]. Die Datenerhebung für den primären Endpunkt ist bis Dezember 2027 vorgesehen. Das Studienende wird im Dezember 2028 erwartet [40].

Weitere Informationen zum GEPHARD wurden bei den Registerbetreibenden angefragt, zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag jedoch keine Rückmeldung vor. Somit kann die Eignung des Registers lediglich anhand öffentlich verfügbarer Informationen beurteilt werden.

Paediatric Network on haemophilia management (PedNet) Register

Das PedNet startete 1996 als Zusammenarbeit von 22 Kinderärztinnen und -ärzten aus 16 europäischen Ländern. Es wurde initiiert, um eine Infrastruktur für die klinische Forschung zur Behandlung von Kindern mit Hämophilie zu schaffen. Die Forschungsfragen beschäftigen sich insbesondere mit den entscheidenden Faktoren der Hemmkörperentwicklung, den Nebenwirkungen der Behandlung und den Auswirkungen verschiedener Behandlungsschemata auf das langfristige Behandlungsergebnis. Dazu wurden verschiedene Arbeitsgruppen eingerichtet, die sich jeweils auf einen bestimmten Forschungsbereich fokussieren. Basierend auf dem Jahresbericht für das Jahr 2023 umfasst die PedNet-Studiengruppe 32 Behandlungszentren in 19 europäischen Ländern, einschließlich Kanada und Israel. Finanziert wird das Register durch verschiedene pUs [48].

Im Jahr 2003 wurde das PedNet-Register zur Erfassung aller neu diagnostizierten Kinder mit Hämophilie A oder B eingerichtet. Eingeschlossen werden Patienten jeglichen Schweregrades der Hämophilie A oder B (Faktorrestaktivität < 25 %), die ab dem 01.01.2000 geboren wurden und deren Behandlung in einem der teilnehmenden Zentren erfolgt [45]. Es müssen vollständige Aufzeichnungen zur Behandlung und zu Blutungen vorliegen.

Die Daten werden über elektronische Case Report Forms (eCRF) erhoben und es werden unter anderem Angaben zu Kerndatenelementen wie Patienten- und Krankheitsdaten, Komorbiditäten, Behandlung der Hämophilie sowie krankheits- oder behandlungsspezifische UEs von besonderem Interesse von der Geburt bis zum 18. Lebensjahr dokumentiert [47]. Mithilfe externer Monitore werden 100 % der Baseline-Daten sowie mindestens 10 % der Follow-up-Daten überprüft. Daten zu Baseline umfassen beispielsweise Typ und Schweregrad der Hämophilie, Vorliegen einer Mutation sowie Datum und Grund der Diagnose. In den ersten 50 Expositionstagen werden insbesondere detaillierte Informationen zur eingesetzten Behandlung, ggf. auftretenden Blutungen und Hemmkörpern dokumentiert [47]. Danach werden alle Patienten 1-mal im Jahr hinsichtlich der erfolgten Behandlung und aller ggf. auftretenden Blutungen nachbeobachtet [47].

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gelenkstatus werden über validierte Instrumente (z. B. Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire [Haemo-QoL] und Haemophilia Joint Health Score [HJHS]) dokumentiert, wenn die Daten routinemäßig in

den jeweiligen Zentren erhoben werden [47]. Bis zum 01.01.2024 wurden 2886 unbehandelte Kinder mit Hämophilie A oder B in das Register eingeschlossen. Davon wiesen 1557 Patienten eine schwere Hämophilie A und 232 Patienten eine schwere Hämophilie B auf. Insgesamt wurden 395/2886 (14 %) der Patienten in teilnehmenden Zentren in Deutschland behandelt [49].

Weitere Informationen zum PedNet-Register wurden bei den Registerbetreibenden angefragt, zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag jedoch keine Rückmeldung vor. Somit kann die Eignung des Registers lediglich anhand öffentlich verfügbarer Informationen beurteilt werden.

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreibenden des DHR kontaktiert und gebeten den bereits für das AbD-Konzept zu Fidanacogen Elaparvovec (A23-97) beantworteten Fragebogen zu aktualisieren. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Da bis zur Fertigstellung des Konzepts seitens der Registerbetreibenden des GEPHARD und des PedNet keine Rückmeldung erfolgte, wurde zur Eignungsprüfung der Register lediglich auf die öffentlich verfügbaren Informationen zurückgegriffen.

Der ausgefüllte und aktualisierte Fragebogen des DHR ist in Anhang C aufgeführt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [2]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Marstacimab ist. In Anhang D ist jeweils eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die einzelnen Register dargestellt.

Deutsches Hämophilieregister (DHR)

Das DHR wurde bereits in den AbD-Konzepten zu den Wirkstoffen Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) [68] und Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) [69] identifiziert und als potenziell geeignete primäre Datenquelle für eine AbD nach § 35a SGB V eingeschätzt. In den Konzepten wurde beschrieben, dass vor dem Start einer AbD wesentliche Anpassungen an dem Register erforderlich sind.

Während der Erstellung des vorliegenden AbD-Konzepts zu Marstacimab hat der G-BA mit Beschluss vom 18.07.2024 zu den AbDs von Valoctocogen Roxaparvovec [70,71] und Etranacogen Dezaparvovec [72,73] die für die AbD notwendige Erweiterung des Datensatzes bzw. die Behebung bestehender Limitationen des DHR als mehrheitlich umgesetzt eingeschätzt und den Start der AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec für August 2024 festgelegt.

Der vollständig überarbeitete Datensatz DHR 2.0 vom Januar 2024 ist auf der Webseite des PEI verfügbar [65]. Wesentliche für die genannten AbDs erforderliche Anpassungen am Datensatz sind hier jedoch noch nicht umfasst. Der Lenkungsausschuss des DHR hat jedoch Änderungen und Erweiterungen des DHR-Datensatzes aufgrund der Erfordernisse durch die AbD beschlossen (siehe Protokoll vom 27.11.2023 [74]). Konkrete Informationen zu den geplanten Anpassungen finden sich im vorliegenden Protokoll zwar nicht, wurden aber im Zuge der Prüfung der Studienunterlagen durch das IQWiG für die AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec vorgelegt und bezogen auf die Anforderungen der AbD berücksichtigt und beschrieben (siehe Addenda [75,76]).

Im Folgenden wird das DHR zunächst auf Basis des beantworteten Fragebogens bezogen auf den aktuellen Stand des Registers beschrieben (Datensatz DHR 2.0). Anschließend werden die vom DHR Lenkungsausschuss beschlossenen und für die AbD relevanten Anpassungen im DHR, die im Kontext der aktuellen Beschlüsse zu den AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec diskutiert und berücksichtigt wurden, dargestellt.

Der Datensatz des DHR wurde 2019 umfassend unter Berücksichtigung des von der EMA empfohlenen Basisdatensatzes [61,62] zur Harmonisierung der Daten aus europäischen Hämophilieregistern überarbeitet [27]. Durch die Anpassung des TFG sollte das DHR neben Daten zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit vererbbaren Gerinnungsstörungen auch Daten zur Forschung bereitstellen können.

Im DHR-Datensatz können die Art der Gerinnungsstörung, die Schwere der Erkrankung sowie das Vorliegen von Hemmkörpern gegen Faktor VIII bzw. IX dokumentiert werden. Angaben zur Therapie werden im Register erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe ist über Angaben zur Krankheitsschwere, Hemmkörpern und der Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Prophylaxetherapie möglich. Verbrauchsdaten zu Faktor-VIII/IX-Präparaten,

inklusive Anlass (Prophylaxe, Blutung) werden erhoben. Falls der Anlass der Faktorsubstitution blutungsbedingt war, werden weitere Angaben zum Ereignis abgefragt (z. B. Lokalisierung und Schweregrad). Darüber hinaus können optionale Angaben gemacht werden, z. B. ob und mit welcher Methode die Blutung ärztlich bestätigt wurde.

Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Die Datenerhebung erfolgt longitudinal, und wichtige Verlaufsparameter wie Blutungsereignisse und Angaben zum Gelenkstatus über Gelenkscores können dokumentiert werden. Bei behandelten Blutungsereignissen ist die Lokalisierung, Seite der Blutung sowie der Schweregrad verpflichtend zu dokumentieren [65]. Die Dokumentation der Gelenkscores erfolgt optional (siehe Anhang C). Die Zeitpunkte für die Datenerhebungen des erweiterten Datensatzes im Zuge der Einzelmeldung sind derzeit nicht einheitlich und eine Meldung kann von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten je nach Bedarf, mindestens jedoch 1-mal jährlich zum Jahresende bzw. zum 01.07. des Folgejahres, durchgeführt werden. Prozess- und Definitionsänderungen werden in versionierten Transferfiles dokumentiert.

Die Datenweitergabe und entsprechende Auswertungen durch Dritte werden in der Verordnung über das Deutsche Hämophilieregister (DHRV) gesetzlich geregelt [77]. Nach erfolgter Antragsstellung der Anfragenden entscheidet das PEI innerhalb von 3 Monaten (Fristverlängerungen um jeweils 1 Monat sind bei z. B. unvollständig eingereichten Unterlagen möglich) über den Datenexport. Nach der Genehmigung stellt die Geschäftsstelle des DHR die entsprechenden Daten zur Verfügung (siehe Anhang C). Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird im derzeitigen Umfang als gesichert angegeben.

Beschreibung von Limitationen und Anpassungsbedarf auf Basis der aktuellen Version des DHR

Vollzähligkeit

Die Erfassung von Patienten mit Hämophilie A oder B im DHR ist gesetzlich verpflichtend. Grundsätzlich ist daher von einer annähernden Vollzähligkeit der Patienten im Register auszugehen. Für die AbD sind jedoch Daten über den gesetzlich vorgeschriebenen Meldeumfang der Patientenzahlen pro Einrichtung und den Faktor-Verbrauchsdaten hinaus notwendig. Dies kann nur über die Einzelmeldung und nach schriftlichem Einverständnis der Patienten erfolgen.

Die Registerbetreibenden geben in ihrem Fragebogen an, dass seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 in 2019 insgesamt 1046 Erwachsene und 199 Jugendliche mit schwerer Hämophilie A sowie 227 Erwachsene und 33 Jugendliche mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B im Jahr 2022 in Einzelmeldung erfasst wurden (siehe Anhang C). Darüber hinaus wurden 863 Hämophilie-A- und 236 Hämophilie-B-Patienten in Sammelmeldung erfasst. Angaben zur Anzahl jugendlicher Patienten (≥ 12 Jahre), welche in Sammelmeldung erfasst wurden, liegen

nicht vor. Ausgehend davon müssen diejenigen Patienten abgezogen werden, die Hemmkörper aufweisen und bisher lediglich eine Bedarfsbehandlung erhalten. Von den in Einzelmeldung dokumentierten Patienten wiesen insgesamt 15 erwachsene und 7 jugendliche Patienten mit schwerer Hämophilie A Faktor-VIII- und 1 erwachsener Patient mit Hämophilie B Faktor-IX-Hemmkörper auf. Bezogen auf die jeweilige Anzahl der Einzelmeldungen geben die Registerbetreibenden an, dass 94 % der Patienten mit einer schweren Hämophilie A, 95 % mit einer schweren Hämophilie B und 56 % mit einer mittelschweren Hämophilie B prophylaktisch behandelt werden (siehe Anhang C).

Für das Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie A liegen somit circa 1150 Patienten ohne Hemmkörper als Einzelmeldung im DHR vor, welche eine Prophylaxetherapie erhalten. Für das Anwendungsgebiet der mittelschweren oder schweren Hämophilie B kann die Patientenzahl nicht abgeschätzt werden, da keine getrennten Patientenzahlen nach dem Schweregrad vorliegen, sich der Anteil an Patienten unter Prophylaxetherapie aber deutlich zwischen den Schweregraden unterscheidet. Folglich ist unklar, wie viele Patienten im DHR für die Fragestellung der AbD zu den Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B derzeit in Einzelmeldung vorliegen.

Verpflichtend zu dokumentierende Angaben im Register

Um einerseits die relevante Patientenpopulation für die AbD abzugrenzen und andererseits eine ausreichende Vollständigkeit in Bezug auf die zu erhebenden Endpunkte zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass Angaben zu allen Ein- und Ausschlusskriterien, zu allen Patientencharakteristika sowie zu den relevanten Endpunkten und Confoundern verpflichtend im DHR dokumentiert werden. Die per Gesetz verpflichtende Datenmeldung umfasst grundsätzlich Angaben zur Behandlung [63].

Für die AbD ist sicherzustellen, dass die für die AbD relevanten Daten verpflichtend erfasst werden. Für Daten, die nicht im DHR erfasst werden können, muss sichergestellt werden, dass die Daten auf andere Weise (z. B. in einer anderen Datenplattform oder über eine studienindividuelle Datenerhebung) erfasst werden und für die Auswertung mit den Daten aus dem DHR zusammengeführt werden.

Einheitliche Meldezeitpunkte

Die gesetzliche Meldung an das DHR umfasst die 1-mal jährliche Meldung. Dies gilt unabhängig davon, ob die Daten als Sammel- oder Einzelmeldung erfasst werden. Bei Bedarf kann auch eine häufigere Dokumentation der Daten für eine Einzelmeldung erfolgen. Diese Zeitpunkte sind derzeit jedoch nicht vereinheitlicht und variieren daher zwischen den Meldenden. Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es jedoch notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und

damit in standardisierten Intervallen, erfolgen. Eine Meldeverzögerung von 1 Jahr ist prinzipiell ungeeignet für eine zeitnahe Auswertung der Registerdaten zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Erhebung der Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gelenkfunktion), Erhebungszeitpunkte

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden entsprechend den bislang zur Verfügung stehenden Dokumenten derzeit nicht im DHR erhoben. Die Erhebung der Gelenkfunktion kann im DHR optional beispielsweise über den HJHS erfolgen. Diese Endpunkte sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jedoch von großer Bedeutung. Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs), beispielsweise zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Blutungsereignissen sowie zu Schmerzen wird in der vorliegenden Indikation darüber hinaus für den Vergleich unterschiedlicher Therapien als wichtig beschrieben [9,78]. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass generell PRO-Fragebogen im DHR angeboten werden können und die Erfassung bestimmter PROs für die demnächst startenden AbDs geplant – aber noch nicht umgesetzt – ist (siehe Anhang C).

Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren in der AbD zu Marstacimab sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls dargelegt werden.

Darüber hinaus stellt beispielsweise der HJHS ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung der Gelenkfunktion bei Patienten mit Hämophilie dar [79,80], das bereits im DHR erfasst wird. Das Instrument wurde bereits in den vom G-BA geforderten AbDs akzeptiert.

Für die AbD zu Marstacimab ist es erforderlich, dass das DHR um die Erhebung patientenberichteter Endpunkte erweitert wird, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte.

Erhebung unerwünschter Ereignisse (UEs)

UEs werden derzeit nicht systematisch im DHR erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Marstacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die strukturierte und verpflichtende Erhebung von UEs jedoch erforderlich.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das DHR um die standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Im Hinblick auf die geplante AbD zu Marstacimab gehören dazu Gesamtraten schwerwiegender UEs (SUEs) sowie definierte spezifische UEs, wie z. B das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Die spezifischen UEs sollten sowohl Marstacimab als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII/IX-

Präparate bzw. Emicizumab adressieren und idealerweise mittels Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden.

Erhebung von Confoundern

Im DHR werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden Alter, Körpergewicht, Blutungsdauer und -häufigkeit, Therapieanlass, Komorbiditäten, Familienhistorie sowie medizinisch relevante Ereignisse berücksichtigt (siehe Anhang C). Die Identifikation der Confounder erfolgte nach Angaben der Registerbetreibenden systematisch unter Verweis auf die Publikation von Duda 2020 [27].

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

Duda 2020 beschreiben die systematische Entwicklung eines Kerndatensatzes in Anlehnung an die regulatorischen Voraussetzungen der EMA sowie zur vereinfachten Harmonisierung der Daten mit anderen Registern. Ob in diesem Zusammenhang auch für die vorliegende AbD relevante Confounder systematisch identifiziert und bereits vollständig in diesem neuen, erweiterten Datensatz erfasst sind, geht aus den Angaben der Registerbetreibenden nicht hervor. Es erscheint daher erforderlich, vorab im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung eines Expertenpanels zu klären, ob weitere Confounder für die Fragestellung des Vergleichs von Marstacimab und rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten in der für die AbD relevanten Fragestellung von Bedeutung sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [2,81].

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im DHR derzeit IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen sowie ein regelmäßiges Monitoring von Stichproben durchgeführt. Regelmäßige Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung werden angeboten (siehe Anhang C). Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [2].

Derzeit wird jedoch noch keine Source Data Verification im DHR durchgeführt.

Für die AbD wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [2]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Studienprotokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine

Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

Vom Lenkungssauschuss des DHR bereits genehmigte, aber noch nicht umgesetzte Anpassungen im DHR

Wie in den Addenda zur Prüfung der Studienunterlagen zu den AbDs Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec beschrieben, sind Anpassungen im DHR vorgesehen, die insbesondere die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten, unerwünschten Ereignissen, die Dokumentation der Teilnahme an der AbD im Register und die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten betreffen:

- Es werden zukünftig folgende PROs in einem gesonderten Modul abgefragt:
  Die gesundheitsbezogene Lebensqualität soll mit dem Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A) und Schmerzen mit dem Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben werden.
- Die Erhebung unerwünschter Ereignisse wird zukünftig um spezifische Ereignisse wie maligne Neubildungen, Autoimmunerkrankungen, sensorische Parästhesien, Infusions- oder Hypersensitivitätsreaktionen, Komplikationen bei Immunsuppression, erhöhter Blutdruck und Osteoporose erweitert. Zudem erfolgt eine umfassendere Erhebung von Lebererkrankungen. Darüber hinaus werden relevante Ereignisse mit schwerwiegenden Konsequenzen (Hospitalisierung oder Tod) erhoben.
- Die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wird zukünftig über die Einführung einer Monitorrolle mit entsprechenden Funktionen im Register ermöglicht.

Fazit zu den Anpassungen im DHR

Durch die im DHR geplanten Änderungen werden die für die Durchführung einer AbD notwendigen Anpassungen als mehrheitlich umgesetzt eingeschätzt. Dennoch verbleibt weiterer Anpassungsbedarf. Beispielsweise sollte für Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Jugendlichen ab 12 Jahren ein für diese Altersgruppe geeignetes PRO-Instrument in das PRO-Modul aufgenommen werden. Für die Erhebung der spezifischen UE sollten jeweils präzise Definitionen hinterlegt werden, vorzugsweise auf Basis von MedDRA-Codierungen.

German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD)

Für das GEPHARD besteht – im Gegensatz zum DHR – keine gesetzliche Meldeverpflichtung, daher ist nicht von einer Vollzähligkeit der Patienten im GEPHARD auszugehen. Zudem werden die Patienten laut Homepage lediglich bis zum 18. Lebensjahr begleitet, sodass das Register nur einen Teil der vorliegenden Fragestellung der AbD abdecken könnte. Es ist unklar, inwiefern die Patienten danach weiterbeobachtet werden. Zudem ist die weitere Laufzeit der

Kohortenstudie über das erwartete Studienende 2028 hinaus unklar. Basierend auf den zur Verfügung stehenden, öffentlichen Informationen eignet sich das GEPHARD nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Marstacimab.

PedNet-Register

Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht ist davon auszugehen, dass jugendliche Patienten aus Deutschland bereits über das DHR erfasst sind. Die Patienten werden laut Registerprotokoll bis zum 18. Lebensjahr begleitet, sodass das Register nur einen Teil der vorliegenden Fragestellung der AbD abdecken könnte. Somit eignet sich auch das PedNet-Register nicht als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab.

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Marstacimab soll für Patienten mit Hämophilie A mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab bzw. für Patienten mit Hämophilie B mit dem einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [2].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für den Wirkstoff qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

Bisher erfolgt keine systematische Erfassung von UEs oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im DHR, daher kommt für die AbD zu Marstacimab primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung infrage. Auch bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Das bedeutet, dass sowohl die Behandlung mit Marstacimab als auch die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten und

Emicizumab (nur für Hämophilie A) prinzipiell für alle in die AbD eingeschlossenen Patienten geeignet sein müssen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der G-BA bereits den Beschluss zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Valoctocogen Roxaparvovec [82] und Etranacogen Dezaparvovec [83] gefasst und diese zeitnah in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B starten. Darüber hinaus hat der G-BA für Fidanacogen Elaparvovec [84] ein weiteres Verfahren zur Forderung eine AbD in der Hämophilie B eingeleitet. Diese Populationen werden sich mit der Population von Marstacimab (bezogen auf Erwachsene) in weiten Teilen überlappen. Es ist davon auszugehen, dass die AbD zu Marstacimab allein im DHR nur dann realisierbar ist, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie für alle AbDs, die bereits über das DHR laufen, im Kontrollarm eingeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für das Anwendungsgebiet der Hämophilie B (siehe Abschnitt 5.5.2). Der Kontrollarm muss im vorliegenden Fall um jugendliche Patienten ergänzt werden. Sofern die AbD allein im DHR durchgeführt werden soll, ist es sinnvoll, die bereits zuvor in den AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) zu übernehmen.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Marstacimab ist das DHR die einzige bereits bestehende geeignete Datenquelle (siehe Abschnitt 5.4.3). Voraussetzung ist allerdings, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen sowie die vom DHR bereits geplanten Erweiterungen (bspw. Erweiterung des Datensatzes [PROs und UEs]) zeitnah umgesetzt werden und dass eine ausreichende Zahl an Patienten für die AbD zur Verfügung steht. Für Anpassungen, die im DHR nicht möglich sind, muss dennoch sichergestellt werden, dass die Daten, beispielsweise im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung, erfasst werden.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Queries zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [85]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragstellung(en) der AbD (Vergleich von Marstacimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Marstacimab) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden [86].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das DHR nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Marstacimab beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. Blutungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen

Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patienten (die notwendige Fallzahl) bzw. Ereignisse (die notwendige Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. So kann die Frage, ob eine Verringerung der Blutungsrate unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit der erreichten geringeren Blutungsrate zwischen den Therapiealternativen unterscheidet.

In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um einen genetisch bedingten Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII bzw. IX. Durch die Therapie soll die durch den genetischen Mangel beeinträchtigte Blutgerinnung wieder verstärkt werden. Patienten mit schwerer Hämophilie A oder mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B haben ohne eine Prophylaxetherapie mit Faktor-VIII/IX-Präparaten ein hohes Risiko für spontane Blutungen. Insbesondere Gelenkblutungen treten bei Patienten mit schwerer Hämophilie häufig auf und gehen mit dem Risiko dauerhafter Gelenkveränderungen einher. Das primäre Therapieziel ist es, Blutungsfreiheit zu erreichen bzw. die Anzahl an Blutungen zu reduzieren [7,10].

Mittels Marstacimab soll die gerinnungshemmende Funktion von TFPI reduziert und dadurch die Blutgerinnung verstärkt werden. Gerade weil auch jugendliche Hämophilie-Patienten von der Fragestellung der AbD umfasst sind, ist es angesichts der im Anwendungsgebiet häufig auftretenden Gelenkblutungen und daraus resultierender Gelenkveränderungen sinnvoll, die Patienten in beiden Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 3 Jahre nach zu beobachten. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass die AbD zu Marstacimab allein im DHR nur dann realisierbar ist, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie, die in die bisher geforderten AbDs eingeschlossen werden, auch in die vorliegende AbD eingeschlossen werden. Daher ist es sinnvoll, die Dauer der Nachbeobachtung entsprechend zu den bereits geforderten AbDs im Anwendungsgebiet Hämophilie zu definieren und auch für die AbD zu Marstacimab auf mindestens 3 Jahre festzulegen.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf

verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [87]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Schätzungen zum Umfang der AbD

Wie beschrieben, ist es das primäre Ziel der Behandlung, Blutungsfreiheit zu erreichen bzw. die Blutungsrate zu verringern. Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, ist daher grundsätzlich eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt der ABR für behandelte Blutungen für einen Vergleich von Marstacimab gegenüber der Vergleichstherapie vorgesehen.

Intervention

In die beiden bereits abgeschlossenen Studien B7841002 und B7841003 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche vor dem Screening eine Bedarfsbehandlung erhielten. Da diese Patienten nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind (siehe PICO-Schema in Tabelle 2), können aus diesen Ergebnissen keine relevanten Daten für die Schätzung zum Umfang der AbD abgeleitet werden.

Es liegen für Marstacimab jedoch erste vorläufige Ergebnisse der BASIS-Studie in Kongressbeiträgen [16-18] sowie einer Pressemitteilung [13] vor. In die Beobachtungsphase der Studie wurden 128 Patienten eingeschlossen, welche für 6 Monate ihre bisherige Therapie fortsetzen mussten. Insgesamt erhielten 91 der 128 eingeschlossenen Patienten vorher eine Routineprophylaxe. Nur diese Patienten entsprechen der vorliegenden Fragestellung. Im Median lag das Alter der eingeschlossenen Patienten unter Routineprophylaxe bei 31,0 Jahren (Min; Max: [13 Jahre; 66 Jahre]), 57 % der Patienten waren weiß und 41 % asiatisch. In der BASIS-Studie wurden 43 % dieser Patienten in Europa, 34 % in Asien und 23 % in Nordamerika oder im Nahen Osten behandelt. Als europäische Länder waren Bulgarien, Kroatien, Frankreich, Italien, Serbien und Spanien mit Zentren an der Studie beteiligt. Da die Rekrutierung in Deutschland vorzeitig beendet wurde, wurde kein Patient aus Deutschland in die Studie eingeschlossen. 83 dieser Patienten (72 schwere Hämophilie-A- und 19 mittelschwere bis schwere Hämophilie-B-Patienten ohne Hemmkörper) wurden anschließend für 12 Monate mit Marstacimab behandelt. In der Beobachtungsphase wiesen diese Patienten eine mittlere ABR von 7,85 (95 %-KI: [5,09; 10,61]) behandelter Blutungen/Jahr auf. In der aktiven Behandlungsphase betrug die mittlere Behandlungsdauer mit Marstacimab

11,6 Monate (Min; Max: [0,9 Monate; 12,8 Monate]) für diese Patienten, sie wiesen eine mittlere ABR von 5,08 (95 %-KI: [3,40; 6,77]) behandelter Blutungen/Jahr auf. Patienten, welche die aktive Behandlungsphase von 12 Monaten abgeschlossen haben, konnten in die Extensionsstudie wechseln. Insgesamt wechselten nur 58 Patienten in die Extensionsstudie. Die mittlere Behandlungsdauer mit Marstacimab in der Extensionsstudie umfasste für Patienten, die zuvor eine Routineprophylaxe erhalten hatten, weitere 6,5 Monate (Min; Max: [1,1 Monate; 16,1 Monate]) und die mittlere ABR für diese Patienten betrug 2,27 (95 %-KI: [1,40; 3,67]) behandelte Blutungen/Jahr.

Angaben dazu, wie sich die in der BASIS-Studie dokumentierten Ergebnisse (z. B. für die ABR) für Patienten unter Routineprophylaxe auf Patienten mit schwerer Hämophilie A bzw. mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B oder auf Jugendliche bzw. Erwachsene verteilen, liegen nicht vor.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Endpunkt ABR ist aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 [88] und Davis 2019 [89] ersichtlich, dass die ABRs der Vergleichstherapie in den verschiedenen Studien bei den Patienten von 0 bis > 4 reichen. Anhand der Angaben zu den Operationalisierungen aus den in den Übersichtsarbeiten untersuchten Studien wird davon ausgegangen, dass bei diesen ABRs behandelte Blutungen berücksichtigt wurden. In den AbD-Konzepten zu Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) [82] wurde eine ABR von 3,0 unter der Vergleichstherapie, zu Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) [90] ABRs von 2,6 bis 3,6 unter der Vergleichstherapie angenommen.

Schätzung zum Umfang der AbD anhand des Endpunkts ABR nicht sinnvoll interpretierbar

Basierend auf den Annahmen aus vorherigen Hämophilie-Konzepten (ABR von 2,6 bis 3,6 unter Vergleichstherapie) sind die Daten bzw. Ergebnisse der BASIS-Studie bezogen auf den deutschen Versorgungskontext nicht sinnvoll interpretierbar. Bereits in der Beobachtungsphase, aber auch in der aktiven Behandlungsphase der BASIS-Studie liegt die ABR mit 7,85 bzw. 5,08 behandelter Blutungen/Jahr für Patienten unter Routineprophylaxe vergleichsmäßig hoch, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist. Auffällig ist die weitere Reduktion von 5,08 auf 2,27 behandelter Blutungen/Jahr nach nur 6 Behandlungsmonaten in der Extensionsstudie. Es ist unklar, wie diese Reduktion zustande kommt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Reduktion allein dadurch zu erklären ist, dass lediglich diejenigen Patienten, die besonders von Marstacimab profitieren, in die Extensionsstudie wechselten.

Mögliche Gründe für diese vergleichsmäßig hohe ABR könnten beispielsweise durch die Betrachtung anderer (schwerer betroffener) Patienten oder durch einen anderen Versorgungskontext in der BASIS Studie zustande kommen. Eine unzureichende Therapie-

Compliance ist als möglicher Grund jedoch nicht anzunehmen, da die Patienten unter Routineprophylaxe zum Einschluss in die Studie eine Compliance von ≥ 80 % aufweisen mussten. Die Patienten mussten ihre bisherige Routineprophylaxe in der Beobachtungsphase der Studie fortsetzen. Angaben dazu, welche Wirkstoffe zur Routineprophylaxe eingesetzt wurden, wie lange die Patienten bereits ihre Diagnose haben oder eine Therapie erhalten, liegen nicht vor. Auch die demografischen Patientencharakteristika lassen keine Rückschlüsse bezogen auf die hohe ABR zu. Basierend auf den öffentlich zur Verfügung stehenden Informationen kann nicht abschließend geklärt werden, worauf die beschriebenen Unterschiede in der ABR letztlich zurückzuführen sind.

Zusammenfassend ist in der vorliegenden Datenkonstellation und den bestehenden Unsicherheiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse der BASIS Studie auf den deutschen Versorgungskontext eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt ABR nicht sinnvoll durchführbar.

Wie oben beschrieben, ist in der vorliegenden Indikation neben der Verringerung der Blutungsrate die Vermeidung krankheitsbedingter Symptome ein relevantes Therapieziel. In der vorliegenden Situation könnte somit für die orientierende Fallzahlschätzung auch ein anderer Endpunkt zur Morbidität oder ein Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde gelegt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen für diese Endpunkte jedoch noch keine veröffentlichten Daten vor. Daher wird in der vorliegenden Situation insgesamt auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet. Grundsätzlich ergeben sich allein aus der Notwendigkeit für die Adjustierung für Confounder in der Auswertung die Anforderung einer Studiengröße von mindestens 100 Patienten. Bei einer Studiengröße von weniger als 100 Patienten kann in der Regel keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden.

Patientenzahlen

Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation keine orientierende Fallzahlschätzung durchgeführt werden kann, werden die potenziell zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet beschrieben, um die grundsätzliche Durchführbarkeit der AbD einzuordnen.

Patientenzahlen für Hämophilie A (Fragestellung 1)

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Emicizumab kommen in Deutschland circa 2000 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, für eine Routineprophylaxe infrage [91]. Hiervon sind jedoch noch Patienten unter 12 Jahre abzuziehen. Dieser Anteil kann nicht abgeschätzt werden. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 für das Jahr 2022 insgesamt 1031 Erwachsene und 192 Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper in Einzelmeldung im DHR erfasst waren (siehe Anhang C). Darüber hinaus waren 827

erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper in Sammelmeldung dokumentiert. Zur Anzahl jugendlicher Patienten (≥ 12 Jahre) in Sammelmeldung liegen keine Angaben vor. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit einer Routineprophylaxe (94 %) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet im DHR ungefähr 1150 Patienten in Einzelmeldung dokumentiert. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der in Sammelmeldung erfassten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Patientenzahlen für Hämophilie B (Fragestellung 2)

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Etranacogen Dezaparvovec gibt es in Deutschland circa 340 erwachsene Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Hemmkörper in ihrer Vorgeschichte [92]. Hierzu sind noch jugendliche Patienten (≥ 12 Jahre) zu addieren. Dieser Anteil kann nicht abgeschätzt werden. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 für das Jahr 2022 insgesamt 226 Erwachsene und 33 Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B ohne Hemmkörper in Einzelmeldung sowie 228 erwachsene Hämophilie-B-Patienten in Sammelmeldung im DHR erfasst waren (siehe Anhang C). Zur Anzahl jugendlicher Patienten (≥ 12 Jahre) in Sammelmeldung liegen keine Angaben vor. Von den oben genannten Patientenzahlen sind jedoch noch diejenigen Patienten abzuziehen, die nicht in die Fragestellung der AbD fallen, da für sie keine Routineprophylaxe infrage kommt. Die Registerbetreibenden geben an, dass diese Angabe nur für die in Einzelmeldung gemeldeten Patienten möglich ist und 95 % der Patienten mit schwerer Hämophilie B und 56 % der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B prophylaktisch behandelt werden. Wie viele der genannten Patienten im DHR letztlich vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschätzbar, da die Patientenzahlen nicht getrennt nach dem Schweregrad der Hämophilie B vorliegen. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der in Sammelmeldung erfassten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Zusammenfassung Patientenzahlen

Für die Durchführbarkeit der AbD im DHR ist es erforderlich die Anzahl der Patienten, für die eine Einzelmeldung vorliegt, zu erhöhen.

Vor dem Hintergrund der bereits im Anwendungsgebiet der Hämophilie geforderten AbDs und unter Berücksichtigung der vorliegenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet ist es unabhängig vom Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung sinnvoll eine AbD durchzuführen. Diese würde aussagekräftige Ergebnisse für Marstacimab im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien generieren, die bestehende Evidenzlücke füllen und den therapeutischen Stellenwert gegenüber den Therapie-alternativen klären.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass zeitnah AbDs in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B unter Nutzung des DHR als Primärregister starten (für detaillierte Informationen siehe Abschnitt 5.5.1.1). Dies kann den Aufwand für eine AbD zu Marstacimab verringern.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [2].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Marstacimab soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [93]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [94-96],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,

- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [2,81]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [81]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [97], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [98].

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Marstacimab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores

gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.

- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [99]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [100].

Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts bei vergleichender Registerstudie

Marstacimab soll anstelle von rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten bzw. Emicizumab als Prophylaxetherapie eingesetzt werden.

Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung sind theoretisch 3 Ausgangsszenarien für die Patienten unter Marstacimab denkbar:

1) Die Patienten haben bisher keine Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten bzw. Emicizumab erhalten.
2) Die Patienten haben eine Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten bzw. Emicizumab erhalten und
   a) es gibt keine medizinische Indikation zum Wechsel von der Prophylaxe mit Faktorkonzentraten auf Marstacimab, aber einen Wechselwunsch der Patienten oder
   b) aufgrund eines unzureichenden Therapieerfolgs der bisherigen Prophylaxetherapie mit Faktor-VIII/IX-Konzentraten bzw. Emicizumab (z. B. fortgesetzt schwere Blutungsereignisse) besteht eine medizinische Indikation für einen Wechsel auf Marstacimab.

In der vorliegenden Indikation der schweren Hämophilie A bzw. der mittelschweren oder schweren B unter Berücksichtigung der Hinweise des G-BA ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der im Register dokumentierten relevanten Patienten eine Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII/IX-Präparaten erhalten haben. Da die Patientenpopulation der AbD nur Patienten ab 12 Jahre umfasst, ist Szenario 1 zwar theoretisch denkbar, jedoch ist unklar, ob bzw. wie häufig Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A oder B, die vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, noch keine Prophylaxetherapie in ihrem bisherigen Behandlungsverlauf erhalten haben.

Durch die oben beschriebenen Szenarien wird es erforderlich sein, ein Verfahren zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts in der vergleichenden Datenerhebung zu etablieren, um das Risiko für das Auftreten von Ereignissen im Laufe der Beobachtungszeit für beide Arme anzugleichen. Dies betrifft insbesondere die oben beschriebenen Szenarien 2a und 2b. Ein solches Verfahren kann beispielsweise mittels Target Trial Emulation geplant werden [101]. Mögliche Probleme bei der Definition des Beobachtungsstarts sowie entsprechende Strategien zur Vermeidung der Verzerrungen und die dafür notwendigen Daten sind in der Literatur beschrieben, wie beispielsweise das Prevalent new User Design [102,103]. Ziel dieser Verfahren ist es, mögliche Verzerrungen durch eine falsche Wahl des Beobachtungsstarts zu reduzieren. Statistische Methoden zur Auswertung von Daten aus diesem Studiendesign berücksichtigen Daten, die vor dem Index-Datum liegen.

Die Registerbetreibenden geben an, dass sie selbst derzeit noch kein solches Verfahren für die Anwendung in einer Target Trial Emulation etabliert haben (siehe Anhang C).

Ob darüber hinaus Unterschiede in den oben beschriebenen Patientengruppen beobachtet werden können, kann beispielsweise mittels entsprechender Subgruppenanalysen dargestellt werden.

Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

In den Fällen, in denen die Patienten im Rekrutierungszeitraum zunächst dem Vergleichsarm zugeordnet wurden, sollte eine Strategie im Sinne einer ITT-Auswertung verfolgt werden, wobei Patienten, die im Verlauf der Beobachtung von der Vergleichstherapie auf Marstacimab wechseln, unterschiedlich berücksichtigt werden, abhängig davon, wie lange sie bereits unter der Vergleichstherapie beobachtet wurden. Diejenigen Patienten, die bereits eine angemessen lange Zeit unter der Behandlung mit Faktor-VIII/IX-Präparaten bzw. Emicizumab beobachtet wurden, sodass bereits aussagekräftige Daten für die Vergleichsgruppe vorliegen (z. B. 2 Jahre bei einer geplanten Beobachtungszeit von 3 Jahren) und dann erst auf Marstacimab wechseln, sollten im Vergleichsarm ausgewertet und bis zum Studienende weiter beobachtet werden. Patienten, die nach einer kürzeren Zeit auf eine Behandlung mit

Marstacimab wechseln und für die noch eine angemessene Beobachtungszeit zu erwarten ist, sollten hingegen im Interventionsarm ausgewertet werden. Für diese Patienten stellt der Zeitpunkt des Wechsels den Beobachtungsstart für die AbD dar, wobei eine neue Erhebung der Baseline-Daten erforderlich ist. Die Beobachtungszeit unter Vergleichstherapie dieser Patienten wird für die AbD nicht berücksichtigt.

Berücksichtigung „historischer“ Daten zur Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Marstacimab sollte daher ausschließlich mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Marstacimab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

	Fragestellung 1	**Fragestellung 2**
P(opulation)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren
I(ntervention)	Marstacimab[a]	
C(omparison)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab[a]	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten[a]
O(utcome)	▪ Mortalität ▪ Morbidität ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen - behandelte Blutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Bildung von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Hemmkörpern - thromboembolische Ereignisse - Hypersensitivitätsreaktionen	

a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Marstacimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophilieregister kann als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Voraussetzung hierfür ist die Umsetzung der vom DHR bereits geplanten Erweiterungen,

beispielsweise des Datensatzes (PROs und UEs) und weiterer Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification). Dennoch verbleibt weiterer Anpassungsbedarf. Dies betrifft unter anderem ein PRO-Instrument für Jugendliche ab 12 Jahren, die präzise Definition spezifischer UEs, eine Anpassung der Meldestruktur (einheitliche Meldezeitpunkte) sowie die Erhöhung der Patientenzahlen in Einzelmeldung.

- Die AbD zu Marstacimab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Darüber hinaus ist zu beachten, dass die AbDs zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec zeitnah in den Anwendungsgebieten Hämophilie A und B starten. Die AbD zu Marstacimab ist allein im DHR nur dann realisierbar, wenn die Patienten unter Vergleichstherapie für alle AbDs, die bereits über das DHR laufen, im Kontrollarm eingeschlossen werden. Der Kontrollarm muss im vorliegenden Fall um jugendliche Patienten ergänzt werden. Sofern die AbD allein im DHR durchgeführt werden soll, ist es sinnvoll, die bereits in der AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec und Etranacogen Dezaparvovec verwendeten und als sachgerecht beurteilten methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) zu übernehmen.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
  - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Datenkonstellation nicht sinnvoll durchführbar.
  - Allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung ergibt sich, dass insgesamt mindestens 100 Patientinnen und Patienten pro Fragestellung eingeschlossen werden müssen.
  - Im vorliegenden Anwendungsgebiet schwere Hämophilie A sind circa 1150 Patienten im DHR in Einzelmeldung dokumentiert. In Sammelmeldung waren 827 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper erfasst. Im Anwendungsgebiet mittelschwere oder schwere Hämophilie B kann die vorhandene Patientenzahl in Einzelmeldung im DHR nicht abgeschätzt werden. Basierend auf dem Beschluss zu Etranacogen, welcher sich nur auf erwachsene Patienten bezieht, wird von einer Patientenzahl von circa 340 Patienten ausgegangen.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen im Register, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Marstacimab gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund bestehender Unsicherheiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, ist es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen. Dies betrifft insbesondere auch die Klärung des therapeutischen Stellenwerts gegenüber Therapiealternativen.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Der G-BA hat in der Indikation Hämophilie bereits Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für die Wirkstoffe Valoctocogen Roxaparvovec [82] und Etranacogen Dezaparvovec [83] beschlossen und für den Wirkstoff Fidanacogen Elaparvovec [84] eingeleitet. In der vorliegenden Situation ist auch die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparate als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt werden. Zudem wäre dadurch eine einheitliche Datenerhebung mit bspw. einheitlichen Endpunktoperationalisierungen gewährleistet.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [104]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Marstacimab (Hämophilie A und B) [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6539/2024-04-04_AM-RL-XII_Einleitung-abD_Marstacimab_2023-AbD-010.pdf.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/i23-06_fidanacogen-elaparvovec_recherche-nach-indikationsregistern_v1-0.pdf.

5. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Minutes for the meeting on 06-09 November 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-06-09-november-2023_en.pdf.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Marstacimab (Hämophilie A und B) [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10364/2024-04-04_AM-RL-XII_Einleitung-abD_Marstacimab_2023-AbD-010_TrG.pdf.

7. Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten. Hämophilie [online]. 2015 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.dhg.de/fileadmin/dokumente/sonderdrucke/Haemophilie.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report [online]. 2015 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.

9. Aquino CC, Borg Debono V, Germini F et al. Outcomes for studies assessing the efficacy of hemostatic therapies in persons with congenital bleeding disorders. Haemophilia 2021; 27(2): 211-220. https://doi.org/10.1111/hae.14247.

10. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26(Suppl 6): 1-158. https://doi.org/10.1111/hae.14046.

11. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophilieregister; Jahresbericht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

12. Pfizer Pharma. Rebalancing-Strategie: Anti-TFPI [online]. [Zugriff: 03.07.2024]. URL: https://www.pfizerpro.de/therapiegebiete/haemophilie/therapien/rebalancing-strategie-anti-tfpi.

13. Pfizer Pharma. Pfizer Press Release: Marstacimab Phase 3 Data Presented at ASH 2023 Demonstrate Significant Bleed Reduction in Hemophilia A and B [online]. 2023 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/marstacimab-phase-3-data-presented-ash-2023-demonstrate.

14. Pfizer. Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Participants With Severe Hemophilia A or Moderately Severe to Severe Hemophilia B [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792.

15. Pfizer. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A or B Patients With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis [online]. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003660-31.

16. Acharya S, Matino D, Mahlangu J et al. Marstacimab, an Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor, in Participants with Hemophilia A or B, with and without Inhibitors: An Integrated Analysis of Safety. Blood 2023; 142(Suppl 1): 3980.

17. Matino D, Acharya S, Palladino A et al. Efficacy and Safety of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants with Severe Hemophilia without Inhibitors: Results from the Phase 3 Basis Trial. Blood 2023; 142(285). https://doi.org/10.1182/blood-2023-181263.

18. Acharya S, Matino D, Palladino A et al. Safety and Efficacy of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants With Severe Hemophilia Without Inhibitors: Results From the Phase 3 BASIS Trial and Ongoing Long-Term Extension Study [online]. 2024 [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/5320a389-a9a2-4b24-9a04-0f1f1f012b9b/Acharya_P_THSNA2024.pdf.

19. Pfizer. A Clinical Trial of Study Medicine (Marstacimab) in Pediatric Patients With Hemophilia A or Hemophilia B (BASIS KIDS) [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801.

20. Pfizer. Open-Label Extension Study of Marstacimab in Hemophilia Participants With or Without Inhibitors [online]. 2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145127.

21. Pfizer. A Multicenter, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous or Intravenous Pf-06741086 in Subjects with severe hemophilia [online]. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27.

22. Pfizer. PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia [online]. 2019 [Zugriff: 30.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974855.

23. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. Br J Haematol 2023; 200(2): 229-239. https://doi.org/10.1111/bjh.18420.

24. Pfizer. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability and Efficacy of Subcutaneous Pf-06741086 in Subjects with Severe Hemophilia [online]. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31.

25. Pfizer. PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia [online]. 2021 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363321.

26. Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. Br J Haematol 2023; 200(2): 240-248. https://doi.org/10.1111/bjh.18495.

27. Duda H, Hesse J, Haschberger B et al. The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. J Clin Med 2020; 9(11). https://doi.org/10.3390/jcm9113408.

28. Haschberger B, Hesse J, Heiden M, Seitz R. Aufbau des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2008; 28(Suppl 1): S12-S16.

29. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2010; 30(Suppl 1): S62-S64.

30. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hamostaseologie 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.

31. Paul-Ehrlich-Institut. DHR-Service [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html.

32. Fischer K, Iorio A, Hollingsworth R et al. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. Haemophilia 2016; 22(1): e36-38. https://doi.org/10.1111/hae.12764.

33. Fischer K, Lewandowski D, Marijke van den Berg H, Janssen MP. Validity of assessing inhibitor development in haemophilia PUPs using registry data: the EUHASS project. Haemophilia 2012; 18(3): e241-246. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02687.x.

34. Makris M, Calizzani G, Fischer K et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. Thromb Res 2011; 127 Suppl 2: S22-25. https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70150-X.

35. European Association for Haemophilia and Allied Disorders. EUHASS newest annual report published [online]. 2018 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: https://eahad.org/euhass-newest-annual-report-published/.

36. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS [online]. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: http://web.euhass.org/.

37. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS; Working Protocol; Version 11 [unveröffentlicht]. 2021.

38. Makris M. EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) [online]. 2015 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris_en.pdf.

39. Gephard Investigators. A Cross-sectional Analysis of Treatment in PUPs in 2021 in Germany - First Data from the GEPHARD Study Group. Hamostaseologie 2022; 42(S 01): S24-S31. https://doi.org/10.1055/s-0042-1757552.

40. Goethe University. German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD) [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02912143.

41. Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München. Deutsches Pädiatrisches Hämophilie Forschungs Register (German Pediatric Hemophilia Research Database) [online]. 2016 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://drks.de/search/de/trial/DRKS00011101.

42. Dobke J. German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD) Studie: Neu diagnostizierte Hämophilie [online]. 2020 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/fachinformationen/studienportal/haematologische_studien_und_register/gephard_haemophilie/.

43. Ständige Kommission Pädiatrie. German Pediatric Hemophilia Research Database; GEPHARD [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://gephard.de/.

44. Fischer K, Ljung R, Platokouki H et al. Prospective observational cohort studies for studying rare diseases: the European PedNet Haemophilia Registry. Haemophilia 2014; 20(4): e280-286. https://doi.org/10.1111/hae.12448.

45. PedNet Haemophilia Research Foundation. The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry) (PedNet) [online]. 2020 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02979119.

46. Ljung R. PedNet Registry; Workshop on registries EMA/CHMP/BPWP [online]. 2015 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-pednet-registry-rolf-ljung_en.pdf.

47. PedNet Haemophilia Research Foundation. Protocol of the PedNet Haemophilia Registry Version 6.4 [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://pednet.eu/wp-content/uploads/2023/01/Protocol-of-the-PedNet-Haemophilia-Registry-version-6.4.pdf.

48. PedNET Haemophilia Research Foundation. PedNet [online]. [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://pednet.eu/.

49. PedNet Haemophilia Research Foundation. Annual report 2023; PedNet cohort studies [online]. 2024 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://pednet.eu/wp-content/uploads/2024/03/PedNet-Annual-report-2023_DEF.pdf.

50. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779.

51. Coffin D, Pierce G, Baumann A. World Bleeding Disorders Registry (WBDR); protocol [online]. 2018 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/01/WBDR-Study-Protocol-Ethics.pdf.

52. WBDR Steering Committee. WBDR Minimal and Extended Data Set [online]. 2019 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://wfh.org/wp-content/uploads/2021/12/WBDR-DataSets-July2019.pdf.

53. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry; 2023 Data Report [online]. 2023 [Zugriff: 26.06.2024]. URL: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2452.pdf.

54. Konkle B, Pierce G, Coffin D et al. Core data set on safety, efficacy, and durability of hemophilia gene therapy for a global registry: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2020; 18(11): 3074-3077. https://doi.org/10.1111/jth.15023.

55. World Federation of Hemophilia. The World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR) [online]. 2021 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883710.

56. Coffin D, Konkle B, Pierce G. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry; protocol synopsis [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/02/WFH-GTR-protocol-synopsis.pdf.

57. World Federation of Hemophilia. WFH Gene Therapy Registry: now live [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://wfh.org/article/wfh-gene-therapy-registry-now-live/.

58. World Federation of Hemophilia. WFH Gene Therapy Registry; enhancing our knowledge of gene therapy and keeping patients safe [online]. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/10/GTR-fact-sheet-EN.pdf.

59. Paul-Ehrlich-Institut. Regulation; Meldung an das PEI: Beteiligte [online]. 2021 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html.

60. Deutsches Hämophilieregister. FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophilieregister (DHR) [online]. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=5.

61. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products; Draft [online]. 2018 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf.

62. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 2018 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf.

63. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) § 21 Koordiniertes Meldewesen [online]. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/__21.html.

64. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) § 21a Deutsches Hämophilieregister, Verordnungsermächtigung [online]. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/__21a.html.

65. Deutsches Hämophilieregister. Gesamtdatensatz DHR 2.0 [online]. 2024 [Zugriff: 24.05.2024]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=12.

66. EUHASS. Funding [online]. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: http://web.euhass.org/info/funding.

67. EUHASS. Details of the EUHASS data collection and reporting system [online]. [Zugriff: 15.05.2024]. URL: http://web.euhass.org/info/methodology.

68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-20_anwendungsbegleitende-datenerhebung-valoctocogen-roxaparvovec_rapid-report_v1-0.pdf.

69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-83_etranacogen-dezaparvovec-haemophilie-b_abd-konzept_v1-1.pdf.

70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6724/2024-07-18_AM-RL-XII_Valoctocogen-Roxaparvovec_2020-AbD-002_Feststellung.pdf.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10661/2024-07-18_AM-RL-XII_Valoctocogen-Roxaparvovec_2020-AbD-002_Feststellung_TrG.pdf.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6726/2024-07-18_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Feststellung.pdf.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und Start der AbD [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10665/2024-07-18_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Feststellung_TrG.pdf.

74. Deutsches Hämophilieregister. DHR – Lenkungsausschuss: Kurzfassung Ergebnisprotokoll, Montag 27.11.2023 (7. Sitzung) [online]. 2023 [Zugriff: d24.07.2024]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/protokolle/dhr-protokoll-ausschusssitzung-271123.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 4. Addendum zum Projekt A22-20 [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-49.

76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 3. Addendum zum Projekt A22-83 [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-38.

77. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über das Deutsche Hämophilieregister (Hämophilieregister-Verordnung - DHRV) [online]. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/dhrv/BJNR074400019.html#BJNR074400019BJNG000400000.

78. Manco-Johnson MJ, Warren BB, Buckner TW et al. Outcome measures in Haemophilia: Beyond ABR (Annualized Bleeding Rate). Haemophilia 2021; 27 Suppl 3: 87-95. https://doi.org/10.1111/hae.14099.

79. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63(2): 223-230. https://doi.org/10.1002/acr.20353.

80. St-Louis J, Abad A, Funk S et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. Res Pract Thromb Haemost 2022; 6(2): e12690. https://doi.org/10.1002/rth2.12690.

81. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018.

82. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5866/2023-02-02_AM-RL-XII_Valoctocogen_Roxaparvovec_AbD-002_Forderung_BAnz.pdf.

83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6010/2023-05-12_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Forderung_BAnz.pdf.

84. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Fidanacogen elaparvovec (Hämophilie B) [online]. 2023 [Zugriff: 20.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6207/2023-10-05_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Fidanacogen-elaparvovec_2023-AbD-006.pdf.

85. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. J Clin Epidemiol 2018; 95: 19-27. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020.

86. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. Int J Epidemiol 2017; 46(1): 103-105. https://doi.org/10.1093/ije/dyw075.

87. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68.

88. Miesbach W, Schwable J, Muller MM, Seifried E. Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(47): 791-798. https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0791.

89. Davis J, Yan S, Matsushita T et al. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. J Med Econ 2019; 22(10): 1014-1021. https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1620246.

90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A22-83 [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/A23-99.

91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper) [online]. 2019 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05_AM-RL-XII_Emicizumab_D-426_Banz.pdf.

92. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) [online]. 2023 [Zugriff: 25.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6233/2023-10-19_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937_BAnz.pdf.

93. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. Stat Med 2007; 26(1): 20-36. https://doi.org/10.1002/sim.2739.

94. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. Value Health 2009; 12(8): 1044-1052. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x.

95. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. Value Health 2009; 12(8): 1053-1061. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x.

96. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. Value Health 2009; 12(8): 1062-1073. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x.

97. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. New York: Springer; 2001.

98. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol 1996; 49(12): 1373-1379. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3.

99. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. BMJ 2019; 367: l5657. https://doi.org/10.1136/bmj.l5657.

100. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res 2011; 46(3): 399-424. https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786.

101. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764. https://doi.org/10.1093/aje/kwv254.

102. Webster-Clark M, Ross RK, Lund JL. Initiator Types and the Causal Question of the Prevalent New-User Design: A Simulation Study. Am J Epidemiol 2021; 190(7): 1341-1348. https://doi.org/10.1093/aje/kwaa283.

103. Suissa S, Moodie EE, Dell'Aniello S. Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26(4): 459-468. https://doi.org/10.1002/pds.4107.

104. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.

105. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	26.06.2024	Suchbegriff: Hämophilie
Orphanet https://www.orpha.net/	26.06.2024	Suchbegriff: Hämophilie
HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies https://catalogues.ema.europa.eu/	26.06.2024	Suchbegriff: haemophilia
IRDiRC https://irdirc.org/	26.06.2024	Suchbegriff: haemophilia
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	26.06.2024	Suchbegriffe: haemophilia a and registry
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	11.04.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.1
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	24.06.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.2
Deutsches Register Klinischer Studien	24.06.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.2
HMA-EMA: Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency; IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium		

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 10, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [105] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	Hemophilia A/
2	(h?emophilia* adj A).ti,ab.
3	or/1-2
4	*Registries/
5	(registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	(germany or german).mp.
8	(europe* or international* or multinational*).mp.
9	or/7-8
10	(3 and 4) or (3 and 5 and 9)
11	remove duplicates from 10
12	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
13	hi.fs. or case report.mp.
14	or/12-13
15	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
16	11 not (14 or 15)
17	Cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	(meta analysis or systematic review).pt.
20	or/17-19
21	11 and 20
22	16 or 21

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Haemophilia A [Condition/disease] / Study type: Patient registries

2. Deutsches Register Klinischer Studien

Anbieter: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- URL: https://drks.de/search/de
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
D66
register AND hämophilie A

Suche nach Studien zu Marstacimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
marstacimab* OR PF-06741086 OR (PF 06741086) OR PF06741086 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
marstacimab* OR PF-06741086 OR (PF 06741086) OR PF06741086

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

Suchstrategie
marstacimab, PF-06741086, PF 06741086, PF06741086

Anhang C Rückmeldung zum Deutschen Hämophilieregister (DHR)

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum DHR dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Marstacimab beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation".

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Marstacimab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Eine umfassende Übersicht über die Veränderungen die das Neuaufsetzen des Deutschen Hämophilieregisters mit sich gebracht haben, u.a. welche Evaluationen und Harmonisierungen dem neuen Datensatz zugrunde liegen, zeigt folgende Publikation:

Duda et al.: The German Hemophilia Registry: Growing with its tasks. J. Clin. Med. 2020, 9, 3408; doi:10.3390/jcm9113408

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-publikation-journal-clinical-medicine-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Der Gesamtdatensatz des DHR ist auf der Homepage des DHR veröffentlicht: www.pei.de/dhr im Bereich DHR-Service unter Informationsmaterial

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

   ☐ nein ☐ ja

   Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

   Die interessierende Patientenpopulation ist definiert als „*Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren*“. Im DHR existieren zwei unterschiedliche Erfassungs- bzw. Meldeoptionen: Einzelmeldung und Sammelmeldung. In der Sammelmeldung geben Einrichtungen die Daten nur kumulativ ein. Dort werden derzeit unter Diagnose (z.B. Hämophilie B), zugeordnet zum Schweregrad der Hämophilie und Hemmkörperstatus, nur die Altersgruppen „Kinder und Jugendliche“ (0-18 Jahre) und „Erwachsene“ (19 Jahre und älter) unterschieden. Nur in der Einzelmeldung ist das Alter genauer bekannt. Eine Auswertung für die interessierende Patientenpopulation einschließlich der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren ist somit nur für Daten aus der Einzelmeldung möglich.

2. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation in der Vergangenheit aufgetretene lebensbedrohliche Blutungen sowie wiederholte schwere Spontanblutungen klar abgrenzbar zu bspw. nicht lebensbedrohlichen Blutungen oder nicht spontan aufgetretenen Blutungen dokumentiert?

   ☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

   Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

   Eine Blutung wird innerhalb des Therapieformulars gemeldet als:
   Verdacht auf Blutung, spontane Blutung, traumatische Blutung oder Blutung, Ursache unbekannt. Es wird das verabreichte Präparat, sowie die verabreichte Dosis dokumentiert. Zur Blutung selbst wird die Lokalisierung erfasst, die Seite der Blutung, der Schweregrad (leicht, schwer, lebensbedrohlich, unbekannt), ob die Blutung durch einen Arzt bestätigt wurde und falls ja, mit welcher Methode (klinische Untersuchung, Ultraschall, MRT, sonstige)

3. Planen Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation die Dokumentation einer Therapie mit Marstacimab?

   ☐ nein ☒ noch nicht, aber geplant ab 2025___

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien (Faktor-VIII/IX-Präparate oder Emicizumab) zur Therapie mit Marstacimab dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202___

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der Hämophilie A und / oder der Hämophilie B bereits erhalten haben?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Welche Angaben zur Therapie dokumentiert werden, ist dem Gesamtdatensatz des DHR (Seite 5-6) zu entnehmen.

6. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

☒ nein ☐ ja

Die Wahl der Therapie obliegt der ärztlichen Person.

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen (z. B. Synovitis oder Hämophile Arthropathie) dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202___

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten (insbesondere in Hinblick auf Faktor VIII- oder IX-Restaktivität, Hemmkörper gegen Faktor VIII oder Faktor IX und Leberstatus) dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Dokumentiert werden Faktor-Restaktivität, Hemmkörper gegen FVIII oder FIX und Höhe des Titers.

Im DHR wird demnächst für das Patientenkollektiv der AbD Gentherapie der Bereich *Leberstatus* eingeführt. Abgesehen von freiwilligen Angaben zum HCV-Status und daraus resultierenden Leberveränderungen (möglich ab 2023) liegen retrospektiv keine Daten zum Leberstatus der Patientinnen und Patienten vor.

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Generell könnten im DHR PRO-Fragebögen angeboten werden. Die Erfassung bestimmter PROs für die demnächst startenden AbD ist geplant, aber noch nicht umgesetzt.

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Generell könnten im DHR PRO-Fragebögen angeboten werden. Die Erfassung bestimmter PROs für die demnächst startenden AbD ist geplant, aber noch nicht umgesetzt.

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

☒ nein ☐ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

☒ nein ☐ ja

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen (z. B. Gelenkuntersuchungen) dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Der Gelenkscore kann erfasst werden, ist aber keine Pflichtangabe. Welche Angaben zum Gelenkscore erfasst werden, ist dem Gesamtdatensatz, Seite 8, zu entnehmen.

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Siehe Gesamtdatensatz, Seite 2

18. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

Für welche Angaben exakte Datumswerte erfasst werden, ist dem Gesamtdatensatz zu entnehmen.

19. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Nur für Arzneimittel zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen bei Hämophilie.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

20. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

Im Register können Angaben zu medizinisch relevanten Ereignissen und weiteren Erkrankungen dokumentiert werden. Welche Angaben erfasst werden, ist dem Gesamtdatensatz, Seite 7, zu entnehmen.

21. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Blutungsereignisse, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Daten, die mindestens jährlich erfasst werden, sind dem Gesamtdatensatz, Seite 4-8, zu entnehmen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Meldeintervall und Meldefristen regelt das Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), § 21 Koordiniertes Meldewesen: Die Meldungen haben nach Abschluss des Kalenderjahres, spätestens zum 1. Juli des folgenden Jahres, zu erfolgen. Der Zeitpunkt der Erhebung liegt im Ermessen der ärztlichen Person und kann auch in kürzeren Intervallen erfolgen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Transfusionsgesetz – TFG

23. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

☐ nein ☒ ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Angaben im Register müssen jährlich gemacht werden. Der Zeitpunkt der Erhebung liegt im Ermessen der ärztlichen Person und kann auch in kürzeren Intervallen erfolgen.

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Das DHR ist als Register darauf ausgelegt, die Behandlung und den Verlauf der Erkrankung eines Patienten lebenslang zu begleiten. Das Register erfasst diese Daten seit 2008.

25. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Wesentliche Confounder können erfasst werden, wie z.B., Alter, Körpergewicht, Blutungsdauer und -häufigkeit, Therapieanlass, Komorbiditäten, Familienhistorie, medizinisch relevante Ereignisse.

26. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. [1])?

☐ nein ☒ ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Bei der Festlegung der Parameter für das DHR erfolgte eine Harmonisierung mit bereits existierenden, weltweit operierenden Hämophilieregistern (PedNet, FranceCoag, UKDOCS u.a.). Europäische Guidelinedokumente (Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products) sowie entsprechende Publikationen großer Registerstudien (u.a. RODIN) wurden als Grundlage für die Identifikation von Confoundern herangezogen. Eine genaue Beschreibung des Prozesses finden Sie in der Publikation von Duda et al., 2020.

[1] Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

27. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

☐ Patientinnen und Patienten/Angehörige
☒ Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten
☒ Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Die ärztliche Person, die den Patienten bzw. die Patientin dauerhaft behandelt ist meldepflichtig.

28. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

☐ nein ☐ ja ☐ ja, als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

Auf den Internetseiten des DHR sind umfassende Informationen zum Register öffentlich verfügbar, wie z.B. der Gesamtdatensatz und das Handbuch im Bereich DHR-Service unter Informationsmaterial: https://www.pei.de/dhr

29. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Grundlage der im Register angewandten Definitionen sind u.a. die europäische Guidelines (*Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products*, https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-scientific-guideline und *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products*, https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products) und die Definitionen des *Scientific and Standardization Committee (SSC)* der *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (z.B.: Blanchette et al., Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Volume 12, Issue 11 p. 1935-1939* (https://doi.org/10.1111/jth.12672)

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

☐ nein ☐ ja, Datenplan ☐ ja, Kodierhandbuch ☐ ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

Auf den Internetseiten des DHR sind umfassende Informationen zum Register öffentlich verfügbar, wie z.B. der Gesamtdatensatz und das Handbuch im Bereich DHR-Service unter Informationsmaterial: https://www.pei.de/dhr

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

☐ nein ☒ ja

Bei der Festlegung der Parameter für das DHR erfolgte eine Harmonisierung mit bereits existierenden, weltweit operierenden Hämophilieregistern (PedNet, FranceCoag, UKDOCS u.a.) und Europäischen Guideline-Dokumenten (EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products).

32. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Den meldepflichtigen Einrichtungen werden regelmäßig virtuelle Schulungen in kleinem Rahmen flexibel und bei Bedarf angeboten.

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B in das Register?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

Es besteht eine gesetzliche Meldepflicht nach § 21 TFG aller Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B.

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

☐ nein
☒ teilweise

☐ ja

☐ Source Data Verification
☐ Registermonitoring durch externe Audits
☐ Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

Bei jeder Dateneingabe erfolgen IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen. Inkonsistenzen werden durch regelmäßiges Monitoring von Stichproben identifiziert und korrigiert.

35. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Seit der Umstellung auf die neue Software 2019 und der damit verbundenen Migration und Evaluation der Daten konnten keine wesentlichen Schwankungen der Datenqualität festgestellt werden. Auch in der neuen Software können Meldungen nur abgeschlossen werden, wenn die hinterlegten Plausibilitätsprüfungen erfüllt werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attributierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Alle Veränderungen der Daten werden in der *History* dokumentiert.

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

☒ nein ☐ ja

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Alle Änderungen werden in versionierten Transferfiles dokumentiert

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Das DHR ist das gemäß Transfusionsgesetz vorgegebene Patientenregister zur Erfassung von Gerinnungsstörungen und somit wissenschaftlich unabhängig.
Die Geschäftsstelle des DHR ist beim Paul-Ehrlich-Institut eingerichtet und unterliegt dessen Aufsicht (DHRV § 18). Gemäß DHRV § 1 richtet das Paul-Ehrlich-Institut einen Lenkungsausschuss ein. Der Lenkungsausschuss berät und beschließt über alle Fragen, die für das Register aufgrund dessen Aufgaben nach § 21a Absatz 1 Satz 2 des Transfusionsgesetzes maßgeblich sind.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Verordnung über das Deutsche Hämophilieregister (Hämophilieregister-Verordnung - DHRV)

40. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

Die gesicherte Finanzierung betrifft ausschließlich den Bereich der gesetzlichen Verpflichtung im Rahmen des TFG und den daraus resultierenden Anforderungen.

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

☐ nein ☒ ja

Der Lenkungsausschuss ist das Entscheidungsgremium des DHR. Er berät und beschließt über alle Fragen, die für das Register aufgrund dessen Aufgaben nach § 21a Absatz 1 Satz des TFG maßgeblich sind. Gemäß § 2 DHRV werden die Mitglieder durch das BMG berufen. Die am Register Beteiligten schlagen zur Berufung jeweils zwei Mitglieder vor. Am DHR beteiligt sind gemäß § 21a TFG die Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. (DHG), die Interessengemeinschaft Hämophiler e.V. (IGH), die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI)).

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

Die Bedingungen einen Export von Daten aus dem Register zu beantragen und gegebenenfalls zu erhalten, sind in der DHRV in §§ 25-27 Datenverarbeitung durch Dritte,

Nutzungsvereinbarung, Publikationsgrundsätze dargestellt (s.u.). Es fallen Gebühren gemäß BMGBGebV an.

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

☐ in Form von Individualdatensätzen
☐ in Form von Auswertungen aktueller Daten
☒ Sonstiges (bitte kurz erläutern):

Nach Antrag des pharmazeutischen Unternehmers prüft der Lenkungsausschuss gemäß DHRV § 25, u.a. ob die beim Register vorliegenden Daten ausreichend, geeignet und erforderlich sind. Erfolgt auf Empfehlung des Lenkungsausschusses ein positiver Bescheid des Paul-Ehrlich-Instituts, wird nach Eingang der Nutzungsvereinbarung ein Datenexport zur Verfügung gestellt. Es können sowohl anonymisierte Daten auf Patientenebene als auch kumulierte Daten beantragt werden.

43. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

a) Innerhalb von ca. _____ Monaten
b) Innerhalb von ca. _____ Monaten

Die Verordnung über das Deutsche Hämophilieregister (Hämophilieregister-Verordnung - DHRV) definiert in § 25 Datenverarbeitung durch Dritte die Fristen innerhalb deren Daten zur Verfügung gestellt werden müssen.
DHRV § 25 Absatz 7: Das Paul-Ehrlich-Institut hat innerhalb von drei Monaten nach Eingang der vollständigen Angaben und Unterlagen über den Antrag zu entscheiden. Das Paul-Ehrlich-Institut kann die Frist um jeweils einen Monat verlängern, wenn dies wegen des Aufwandes oder aus Gründen, die dem Antragsteller zuzurechnen sind, erforderlich ist. Die Fristverlängerung ist gegenüber dem Antragsteller zu begründen.
DHRV § 25 Absatz 10: Die Geschäftsstelle stellt die Daten innerhalb von sechs Wochen nach der Bewilligung in dem genehmigten Umfang auf der Grundlage der unterzeichneten Nutzungsvereinbarung nach § 26 bereit. Die Bereitstellung kann in elektronischer oder schriftlicher Form erfolgen.

44. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

☐ nein ☐ ja ☒ ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Das DHR erfasst Jahresmeldungen. Änderungen des Datensatzes sind jeweils zum 01.01. möglich. Technisch sind Datensatzerweiterungen im Rahmen der gesetzlichen Verpflichtung und den Aufgaben des DHR grundsätzlich möglich. Bei Änderungen außerhalb dieses Rahmens müssen die finanziellen und personellen Rahmenbedingungen vorab geklärt werden. Voraussetzung für jegliche Datensatzerweiterung ist gemäß DHRV § 1 ein Beschluss des Lenkungsausschusses des DHR (siehe Frage 41).

und mit folgender Frist: _____ Monate

45. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

☒ nein ☐ ja ☐ unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

☐ nein ☐ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:
Im DHR werden in der Summe über beide Meldeoptionen (Einzel- und Sammelmeldung) pro Jahr in etwa die Anzahl an Personen mit schwerer Hämophilie A oder B erfasst, die nach der Prävalenzeinschätzung in Deutschland zu erwarten wären. Daher ist zu erwarten, dass auch ein hoher Anteil der Personen der interessierenden Patientengruppe in Deutschland im DHR erfasst ist.

2022 wurden 55% der im DHR erfassten Personen mit schwerer Hämophilie A bzw. 53% der Personen mit schwerer Hämophilie B sowie 43% der Personen mit moderater Hämophilie B in der Einzelmeldung gemeldet. Unsere Erfahrung seit 2008 zeigt, dass Patienten, die einmal ihre Zustimmung zur Einzelmeldung gegeben haben, diese auch über die Jahre aufrechterhalten, so dass longitudinale Daten erfasst werden können.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:
Immer mehr Patienten stimmen der Einzelmeldung ihrer Daten zu. Eine Einzelmeldung kann ohne die Dokumentation der Pflichtfelder nicht abgeschlossen werden, somit ist die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze gewährleistet.

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im DHR sind IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen hinterlegt und es werden Stichprobenprüfungen durchgeführt. Aufgrund unserer diesbezüglichen Erfahrungen gehen wir von einer ausreichenden Richtigkeit der erhobenen Daten aus.

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Das DHR ist angelegt, um Erkrankung und Behandlung einer Person lebenslang zu begleiten. Dabei werden pseudonymisierte Daten erfasst, das heißt, sie werden immer der gleichen Person zugeordnet, ohne dass diese Person identifizierbar ist. Insofern gehen wir von einer sehr guten Konsistenz der erfassten Daten aus.

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Es besteht eine gesetzliche Meldepflicht, das heißt jede ärztliche Person, die Personen mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie regelmäßig und dauerhaft behandelt, ist verpflichtet, diese einmal jährlich über eine der beiden Meldeoptionen (Einzel- oder Sammelmeldung) ans DHR zu melden. Über die Option der Einzelmeldung muss jede Patientin und jeder Patient von der hämophiliebehandelnden ärztlichen Person aufgeklärt und deren Zustimmung eingeholt werden (TFG § 21a Absatz 4)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Transfusionsgesetz – TFG

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfach-registrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Jedem Patienten ist ein „unique identifier“ zugeordnet, der mittels eines Hash-Verfahrens aus der Patientennummer errechnet wird. Diese Patientennummer besteht aus der lebenslang gültigen Nummer der elektronischen Gesundheitskarte oder der Versicherungsnummer. Sie wird nur während der Berechnung des Pseudonyms genutzt, aber nicht gespeichert. Das Zurückrechnen der Patientennummer aus dem Pseudonym ist nicht möglich.

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Im DHR sind die Patientendaten dem behandelnden Zentrum zugeordnet. Es bestehen weitere Filtermöglichkeiten.

53. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

☒ nein ☐ ja, nicht randomisiert ☐ ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation[2]?

☒ nein ☐ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

[2] Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:

    a) Wie viele Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit I) schwerer Hämophilie A und II) mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B sind mit dem aktuell gültigen Gesamtdatensatz (Gesamtdatensatz seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 in 2019) insgesamt (Sammelmeldungen + Einzelmeldungen) dokumentiert?

    Im Jahr 2022 wurden dem DHR folgende Zahlen in Einzel- und Sammelmeldung von erwachsene Personen gemeldet:
    - mit schwerer Hämophilie A (HA):
      1046 (Einzelmeldung) + 863 (Sammelmeldung)
    - mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B (HB):
      227 (Einzelmeldung) + 236 (Sammelmeldung),

    von 12-18 Jährige können nur die Zahlen aus der Einzelmeldung herangezogen werden:
    - mit schwerer HA:
      199 (Einzelmeldung)
    - mit schwerer oder mittelschwerer HB:
      33 (Einzelmeldung)

    b) Wie viele Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit I) schwerer Hämophilie A bzw. II) mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B, die derzeit mit einer Faktor-VIII/IX-Prophylaxetherapie oder Emicizumab behandelt werden, sind dokumentiert?

    Diese Angabe lässt sich nur für die in Einzelmeldung gemeldeten Personen machen. Im Jahr 2022 wurden von den in der Einzelmeldung gemeldeten Erwachsenen und Jugendlichen prophylaktisch behandelt:
    94% der Personen mit schwerer HA
    95% der Personen mit schwerer HB
    56% der Patienten mit mittelschwerer HB

    c) Wie viele der dokumentierten Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit I) schwerer Hämophilie A bzw. II) mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B weisen Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Hemmkörper auf?

    Von den unter a) genannten Personen mit schwerer HA wiesen im Jahr 2022 Hemmkörper auf:
    15 + 36 Erwachsene (Einzel- und Sammelmeldung)
    7 Jugendliche (Einzelmeldung)

    Von den unter a) genannten Personen mit mittelschwerer oder schwerer HB wiesen im Jahr 2022 einen Hemmkörper auf

1+8 Erwachsene (Einzel- und Sammelmeldung)
0 Jugendliche (Einzelmeldung).

56. Für wie viele der unter Frage 55 aufgeführten Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) liegen jeweils Einzelmeldungen zum Gesamtdatensatz DHR 2.0 vor, und mit welcher Beobachtungsdauer (möglichst Mittelwert und Median)?

Für die unter Frage 55 aufgeführten Erwachsenen und Jugendlichen, einschließlich der Personen mit Hemmkörper aus Frage 55 c) liegen aus 2022 Einzelmeldungen vor von
- 1245 Personen mit schwerer HA,
- 194 Personen mit schwerer HB,
- 66 Personen mit mittelschwerer HB.

Für diese Personen liegt der Mittelwert (bzw. Median) der Beobachtungsdauer seit 2019 mit Inkrafttreten des Gesamtdatensatz 2.0

für Personen mit schwerer HA bei 3,3 (4,0) Meldejahren,
für Personen mit schwerer HB bei 3,5 (4,0) Meldejahren,
für Personen mit mittelschwerer HB bei 3,2 (3,5) Meldejahren.

Meldejahre vor 2019 mit einem anderen Gesamtdatensatz sind bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

57. Wie schätzen Sie jeweils die Vollzähligkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Die hämophiliebehandelnde ärztliche Person hat nach TFG § 21a Satz 3 alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie an das Deutsche Hämophilieregister zu melden. Wir gehen deshalb von einer vollzähligen Meldung aus.

58. Wie schätzen Sie die Vollzähligkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die hämophiliebehandelnde ärztliche Person hat nach TFG § 21a Satz 3 alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie an das Deutsche Hämophilieregister zu melden. Wir gehen deshalb über beide Meldeoptionen von einer vollzähligen Meldung aus. Welche Meldeoption genutzt werden kann, ist abhängig von der Zustimmung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung.

59. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

☒ nein ☐ ja

Man könnte aber beispielsweise anhand der erfassten Daten sehen, ab welchem Datum ein Patient z. B. auf eine Prophylaxe gewechselt ist.

60. Wie hoch schätzen Sie die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten ein, die mit Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Präparaten oder Emicizumab behandelt werden, ihre Daten dem Register zur Verfügung zu stellen?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

In 2022 hatten 55% der Patienten mit schwerer Hämophilie A und 53% der Patienten mit schwerer Hämophilie B ihre Zustimmung zur Einzelmeldung gegeben.

61. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:
Im Deutschen Hämophilieregister werden alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie nach TFG § 21a Satz 3 an das Deutsche Hämophilieregister erfasst. Wir gehen deshalb von einer vollzähligen Meldung aus.

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register

In den nachfolgenden Tabellen ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [2] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

D.1 Deutsches Hämophilieregister

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das DHR (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja, Handbuch und Gesamtdatensatz öffentlich verfügbar
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das DHR (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	teilweise (nicht alle Patienten in Einzelmeldung)
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	für das gesamte Register: Repräsentativität durch gesetzliche Meldepflicht für Einzelmeldung: unklar
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	nicht vollständig gewährleistet (abhängig von Einzel- bzw. Sammelmeldung und teilweise wegen freiwilliger Angabe verschiedener Daten)
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung (Plausibilitätsprüfungen; keine Source Data Verification)
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	unklar
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (ggfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	nein
23	SOPs zur Datenerhebung	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das DHR (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	nein
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja, unter Zustimmung des Lenkungsausschusses
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	teilweise
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	teilweise
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	nein
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulativer Anforderungen	nein

DHR: Deutsches Hämophilieregister; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis

D.2 German Pediatric Hemophilia Research Database

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GEPHARD (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GEPHARD
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	unklar
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	unklar
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	unklar
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	unklar
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	unklar
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	unklar
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	unklar
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	unklar
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	unklar
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	unklar
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	unklar
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	unklar
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GEPHARD (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GEPHARD
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	unklar
20	Registermonitoring durch interne audits	unklar
21	Registermonitoring durch externe audits	unklar
22	QM-System (ggfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	unklar
23	SOPs zur Datenerhebung	unklar
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	unklar
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	unklar
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	unklar
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	unklar
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	unklar
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	unklar
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	unklar
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	unklar
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulativer Anforderungen	unklar

GEPHARD: German Pediatric Hemophilia Research Database; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis

D.3 PedNet-Register

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das PedNet-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	PedNet Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	unklar
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja[a]
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das PedNet-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	PedNet Register
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	ja
22	QM-System (ggfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	unklar
23	SOPs zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	unklar
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	unklar
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	unklar
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	unklar
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	unklar
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	unklar
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulativer Anforderungen	nein

a. Ausgenommen sind laut Registerprotokoll die Gelenkfunktion (erhoben mittels HJHS) und PRO-Instrumente (Haemo-QoL, PedHal, EQ-5D), da diese lediglich erhoben werden, wenn es in dem jeweiligen Zentrum zur klinischen Routine gehört.

Haemo-QoL: Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire; HJHS: Haemophilia Joint Health Score; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PedHal: Paediatric Haemophilia Activities List; PedNet: Pediatric Network on haemophilia management; PRO: patientenberichteter Endpunkt; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinproduktehersteller oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-087/ 2023-AbD-010 Marstacimab

Stand: Juni 2024

I. Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: <u>Hämophilie A:</u> - Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014 - Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015 - Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016 - Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017 - Rurioctocog alfa pegol vom 23. Oktober 2018 - Damoctocog alfa pegol vom 20. Juni 2019 - Emicizumab vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019 - Turoctocog alfa pegol vom 6. Februar 2020 - Valoctocogen Roxaparvovec vom 16. März 2023 - Emicizumab vom 17. August 2023 <u>Hämophilie B</u>: - Albutrepenonacog alfa vom 1. Dezember 2016 und vom 7. April 2022 - Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016 und vom 1. Februar 2024 - Nonacog beta pegol vom 19. April 2018 und vom 15. Februar 2024 - Etranacogen dezaparvovec vom 19. Oktober 2023

	Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (Anlage 1.2 Schwere Verlaufsformen von Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen; c) Hämophilie)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Marstacimab	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> „Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren“
Faktor-VIII-Präparate (rekombinante)	
Lonoctocog alfa B02BD02 Afstyla®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. *[Stand FI 06/22]*
Efmoroctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. *[Stand FI 01/21]*
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. *[Stand FI 10/20]*
Octocog alfa B02BD02 z.B. Advate,	Adavate: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert. *[Stand FI 07/22]*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Recombinate Antihämophilie Faktor, Kovaltry	Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. *[Stand FI 05/23]* Kovaltry: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. *[Stand FI 06/22]*
Moroctocog alfa B02BD02 Refacto®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. *[Stand FI 10/20]*
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. *[Stand FI 10/22]*
Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel). *[Stand FI 11/22]*
Damoctocog alfa pegol B02BD02 Jivi®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) *[Stand FI 06/23]*
Turoctocog alfa pegol B02BD02 Esperoct®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) *[Stand FI 03/23]*
Faktor-VIII-Präparate (aus humanem Plasma gewonnene)	
Faktor VIII B02BD02 z.B. Beriate,	Beriate: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet. *[Stand FI 04/22]*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Faktor VIII SDH Intersero Haemoctin SDH IMMUNATE Octanate	Faktor VIII SDH Intersero: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert. *[Stand FI 11/22]* Haemoctin: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert. *[Stand FI 12/22]* IMMUNATE: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht. *[Stand FI 05/23]* Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert. *[Stand FI 11/22]*
Faktor VIII B02BD06 z.B. Fanhdi, Haemate, Voncento, Wilate	Fanhdi: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. *[Stand FI 02/22]* Haemate: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. *[Stand FI 04/22]* Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. *[Stand FI 11/21]* Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). *[Stand FI 02/21]*
Faktor-IX-Präparate	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Faktor-IX-Präparate (rekombinante)	
Nonacog alfa B02BD09 BeneFix	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. *[FI 09/2020]*
Nonacog gamma B02BD29 Rixubis	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert. *[FI 11/2019]*
Albutrepenonacog alfa B02BD33 Idelvion	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. *[FI 02/2021]*
Eftrenonacog alfa B02BD34 Alprolix	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppeangewendet werden. *[FI 02/2021]*
Nonacog beta pegol B02BD36 Refixia	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). *[FI 12/2022]*
Faktor-IX-Präparate (aus menschlichem Plasma gewonnene)	
Faktor IX B02BD04 AlphaNine Berinin Mononine Octanine	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) *bzw.* Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Faktor IX B02BD04 Haemonine	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter. *[FI 05/2022]*
Faktor IX B02BD04 Immunine	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen. *[FI 08/2022]*
Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren	
Kombinationspräparate aus Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Beriplex Cofact	[…] Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht. *[Stand FI Beriplex 04/22]*
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex NF	[…] Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden. *[Stand FI 05/23]*
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03	• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen. *[Stand FI 05/23]*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Feiba NF	
Weitere Arzneimittel	

Emicizumab
B02BX06
Hemlibra
	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):
	• mit Faktor-VIII-Hemmkörpern
	• ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit:
	  ○ schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
	  ○ mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp.
	Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. *[Stand FI 03/23]*

Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen: • bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE) • bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist […] *[Stand FI 01/23]*
Valoctocogen Roxaparvovec Roctavian	ROCTAVIAN wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). *[Stand FI 07/23]*
Etranacogen Dezaparvovec Hemgenix	Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte. *[FI 02/2023]*

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-087 (Marstacimab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	29. Mai 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 10
3.3 Leitlinien 16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 39
Referenzen 41

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren angewendet mit:

- schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder
- schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.ecosia.org/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.04.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 308 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Olasupo OO et al., 2024 [5].

Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B (Review)

Fragestellung

To assess the eFects (clinical, economic, patient-reported, and adverse outcomes) of non-clotting factor therapies for preventing bleeding and bleeding-related complications in people with congenital hemophilia A or B compared with prophylaxis with clotting factor therapies, bypassing agents, placebo, or no prophylaxis.

Methodik

Population:

- people with congenital hemophilia A or B with and without inhibitors, who were treated with non-clotting factor therapies to prevent bleeds.

Intervention:

- non-clotting factor therapies

Komparator:

- prophylaxis with clotting factors therapies, bypassing agents, placebo, or with one or more different prophylaxis regimens.

Endpunkte:

- Bleeding rates, HRQoL, Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- Syst. Recherche in u.a. CENTRAL, MEDLINE (August 2023)

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=397 männliche Personen; Alter 12-75 Jahre)

Charakteristika der Population/Studien:

- open-label, parallel, multicenter RCTs (N=6)
  - ATLAS - A/B (120 participants); ATLAS - INH (57 participants); EXPLORER 4 (26 participants); EXPLORER 7 (52 participants); HAVEN 1 (53 participants); and HAVEN 3 (89 participants)

Qualität der Studien:

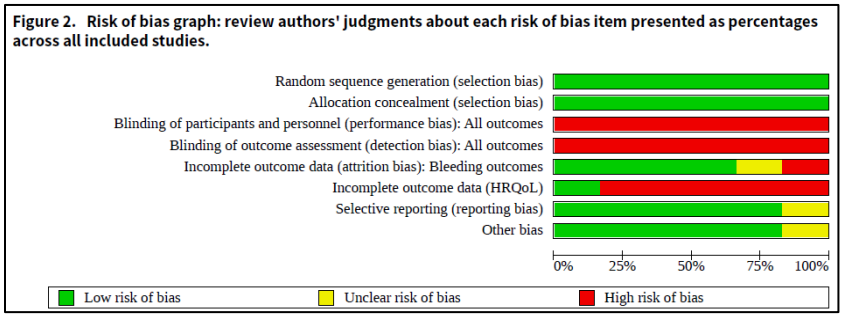
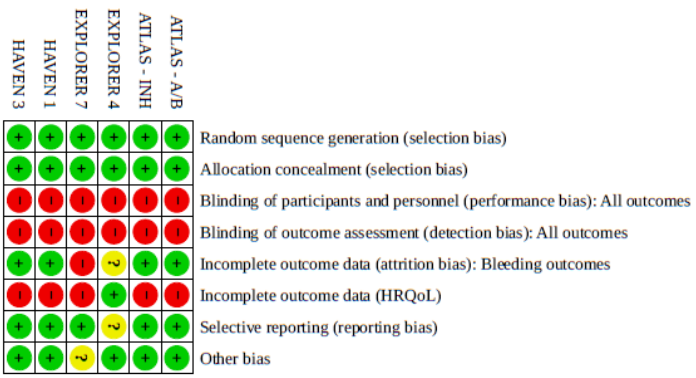


Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

Prophylaxis versus on-demand therapy in people with inhibitors

- Four trials (189 participants) compared emicizumab, fitusiran, and concizumab with on-demand therapy in people with inhibitors.
- Prophylaxis using emicizumab likely reduced annualized bleeding rates (ABR) for all bleeds (MD −22.80, 95% CI −37.39 to −8.21), treated bleeds (MD −20.40, 95% CI −35.19 to −5.61), and annualized spontaneous bleeds (MD −15.50, 95% CI −24.06 to −6.94), but did not significantly reduce annualized joint and target joint bleeding rates (AjBR and AtjBR) (1 trial; 53 participants; moderate-certainty evidence).
- Fitusiran also likely reduced ABR for all bleeds (MD −28.80, 95% CI −40.07 to −17.53), treated bleeds (MD −16.80, 95% CI −25.80 to −7.80), joint bleeds (MD −12.50, 95% CI −19.91 to −5.09), and spontaneous bleeds (MD −14.80, 95% CI −24.90 to −4.71; 1 trial; 57 participants; moderatecertainty evidence). No evidence was available on the eFect of bleed prophylaxis using fitusiran versus on-demand therapy on AtjBR.
- Concizumab may reduce ABR for all bleeds (MD −12.31, 95% CI −19.17 to −5.45), treated bleeds (MD −10.10, 95% CI −17.74 to −2.46), joint bleeds (MD −9.55, 95% CI −13.55 to −5.55), and spontaneous bleeds (MD −11.96, 95% CI −19.89 to −4.03; 2 trials; 78 participants; very lowcertainty evidence), but not target joint bleeds (MD −1.00, 95% CI −3.26 to 1.26).
- Emicizumab prophylaxis resulted in an 11.31-fold increase, fitusiran in a 12.5-fold increase, and concizumab in a 1.59-fold increase in the proportion of participants with no bleeds.
- HRQoL measured using the Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) physical and total health scores was improved with emicizumab, fitusiran, and concizumab prophylaxis (low-certainty evidence).

- Non-serious adverse events were higher with non-clotting factor therapies versus on-demand therapy, with injection site reactions being the most frequently reported adverse events. Transient antidrug antibodies were reported for fitusiran and concizumab.

Prophylaxis versus on-demand therapy in people without inhibitors

- Two trials (208 participants) compared emicizumab and fitusiran with on-demand therapy in people without inhibitors. One trial assessed two doses of emicizumab (1.5 mg/kg weekly and 3.0 mg/kg bi-weekly).
- Fitusiran 80 mg monthly, emicizumab 1.5 mg/kg/week, and emicizumab 3.0 mg/kg bi-weekly all likely resulted in a large reduction in ABR for all bleeds, all treated bleeds, and joint bleeds. AtjBR was not reduced with either of the emicizumab dosing regimens. The eFect of fitusiran prophylaxis on target joint bleeds was not assessed. Spontaneous bleeds were likely reduced with fitusiran (MD −20.21, 95% CI – 32.12 to −8.30) and emicizumab 3.0 mg/kg bi-weekly (MD −15.30, 95% CI −30.46 to −0.14), but not with emicizumab 1.5 mg/kg/week (MD –14.60, 95% CI –29.78 to 0.58).
- The percentage of participants with zero bleeds was higher following emicizumab 1.5 mg/kg/week (50% versus 0%), emicizumab 3.0 mg/ kg bi-weekly (40% versus 0%), and fitusiran prophylaxis (40% versus 5%) compared with on-demand therapy.
- Emicizumab 1.5 mg/kg/week did not improve Haem-A-QoL physical and total health scores, EQ-5D-5L VAS, or utility index scores (lowcertainty evidence) when compared with on-demand therapy at 25 weeks. Emicizumab 3.0 mg/kg bi-weekly may improve HRQoL measured by the Haem-A-QoL physical health score (MD –15.97, 95% CI −29.14 to –2.80) and EQ-5D-5L VAS (MD 9.15, 95% CI 2.05 to 16.25; 1 trial; 43 participants; low-certainty evidence). Fitusiran may result in improved HRQoL shown as a reduction in Haem-A-QoL total score (MD –7.06, 95% CI −11.50 to –2.62) and physical health score (MD –19.75, 95% CI −25.76 to −11.94; 1 trial; 103 participants; low-certainty evidence).
- The risk of serious adverse events in participants without inhibitors also likely did not diFer following prophylaxis with either emicizumab or fitusiran versus on-demand therapy (moderate-certainty evidence). Transient antidrug antibodies were reported in 4% (3/80) participants to fitusiran, with no observed eFect on antithrombin lowering.
- A comparison of the diFerent dosing regimens of emicizumab identified no diFerences in bleeding, safety, or patient-reported outcomes.
- No case of treatment-related cancer or mortality was reported in any study group. None of the included studies assessed our secondary outcomes of joint health, clinical joint function, and economic outcomes.
- None of the included studies evaluated marstacimab.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidence from RCTs shows that prophylaxis using non-clotting factor therapies compared with on-demand treatment may reduce bleeding events, increase the percentage of individuals with zero bleeds, increase the incidence of non-serious adverse events, and improve HRQoL. Comparative assessments with other prophylaxis regimens, assessment of long-term joint outcomes, and assessment of economic outcomes will improve evidence-based decision-making for the use of these therapies in bleed prevention.

Olasupo OO et al., 2021 [4].

Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B

Fragestellung

To determine the effectiveness of clotting factor concentrate prophylaxis in managing previously treated individuals with hemophilia A or B, for improving short- and long-term outcomes measured by one or more of the following.

Methodik

Population:

- individuals with congenital hemophilia A or B, receiving secondary prophylaxis

Intervention:

- intravenous clotting factor concentrates administered as prophylactic treatment in any formulation (e.g. fresh frozen plasma, cryoprecipitate, lyophilised plasmaderived clotting factor concentrate, or recombinant clotting factor concentrate), any concentration, any frequency and any dose

Komparator:

- no treatment, placebo, on-demand treatment, or with one or more different prophylaxis regimens

Endpunkte:

- Primary outcomes: 1. Number of joint bleeding episodes or joint bleeding frequency, during the trial, 2. Orthopedic joint score or clinical joint function, 3. QoL on validated scales (disease-specific where possible)
- Secondary outcomes: 1. Number of total bleeding episodes or total bleeding frequency during the trial period, 2. Pain scores, 3. Radiologic joint score or radiologic measurements or descriptions of joint damage, 4. Clotting factor concentrate plasma levels, 5. Time loss to school or employment, 6. Integration into society (i.e. absenteeism), 7. Scores on scales recording feeling of well-being and global functioning, 8. Economic data: cost-effectiveness, cost-benefit, cost-utilisation, cost-minimisation, 9. Any reported adverse effects or toxicity of clotting factor concentrates (e.g. inhibitors, reactions, transmission of infection)

Recherche/Suchzeitraum:

- Date of the most recent search of the Group's Coagulopathies Trials Register: 24 February 2021. We also searched the following databases and trial registries: 1. MEDLINE Ovid (1946 to June 2016 – search carried out by authors of a previous version of this review 2. Embase Ovid

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane ROB

Ergebnisse

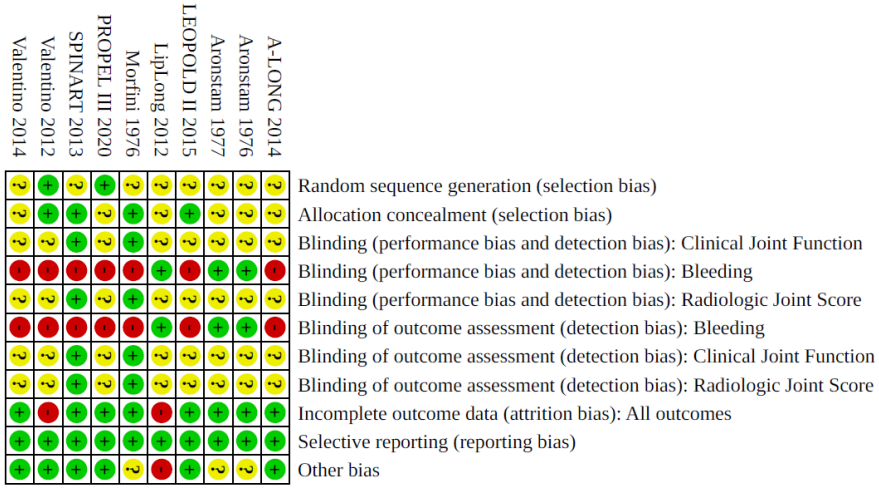
Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=10 RCTs (N=608 Patienten)

Charakteristika der Population/Studien:

- All included participants were males and between five years and 65 years of age.
- All trials included participants receiving secondary prophylaxis.
- n=8 RCTs: compared the regular use of clotting factor concentrates to prevent joint bleeds with different dosing schemes to identify regimens that may be better;
- n=4 RCTs: compared the regular use of factor concentrates to prevent bleeds to their 'on demand' use to treat bleeds once they occur (two trials had multiple arms and were included in both comparisons).
- **n=2 RCTs: included individuals with hemophilia B: the Morfini trial included individuals with severe hemophilia B (FIX levels < 1%) (Morfini 1976); and the 2014 Valentino trial included individuals with moderately severe and severe hemophilia B (FIX levels V 2%) (Valentino 2014).**
- n=7 RCTs: included individuals with severe haemophilia A only

Qualität der Studien:



Studienergebnisse (hier nur für Hämophilie B berichtet):

- Individuals with hemophilia B were included in two trials (Morfini 1976; Valentino 2014).
- The Morfini trial showed that a twice-weekly regimen of prophylaxis may be superior to a onceweekly regimen in decreasing total bleeding incidence, but these results should be interpreted cautiously given the small number of participants, the extremely low dose used and the fact that none of the participants were blinded to their treatment allocation (low-certainty evidence).
- The results of the Valentino 2014 trial did not establish a superior prophylaxis regimen; however, this trial did show that prophylaxis at any dosing schedule was superior to on-demand treatment to prevent spontaneous bleeds and joint bleeding incidence (Valentino 2014). When considering these data, it must be kept in mind that the bleeding data were aggregated for only 16 weeks, and the annualized bleeding rates were extrapolated from this time period.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is evidence from RCTs that prophylaxis, as compared to on-demand treatment, may reduce bleeding frequency in previously-treated people with hemophilia. Prophylaxis may

also improve joint function, pain and quality of life, even though this does not translate into a detectable improvement of articular damage when assessed by MRI.

When comparing two different prophylaxis regimens, no significant differences in terms of protection from bleeding were found. Dose optimization could, however, result in improved efficacy. Given the heterogeneity of the data, pooled estimates were not obtained for most comparisons.

Well-designed RCTs and prospective observational controlled studies with standardized definitions and measurements are needed to establish the optimal and most cost-effective treatment regimens.

Kommentare zum Review

- Nur 2 Studien relevant
- Berichterstattung auf Einzelstudienbasis

3.2 Systematische Reviews

Tice JA et al., 2022 [8].

Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

Fragestellung

k.A.

Methodik

Population:

- adults ≥ 18 years of age with hemophilia B or A without inhibitors who would be appropriate for routine prophylaxis with factor replacement.

Intervention:

- Etranacogene dezaparvovec for hemophilia B
- Valoctocogene roxaparvovec for hemophilia A

Komparator:

- We compared etranacogene dezaparvovec to factor IX prophylaxis. We compared valoctocogene roxaparvovec to factor VIII prophylaxis and emicizumab specifically.

Endpunkte:

- frequency of bleeds, factor activity level, duration of expression, chronic pain, mental health status, and utilization of the healthcare system (direct costs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (Keine Angaben zum Suchzeitraum)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Because included studies were non-randomized and did not have a placebo or control arm, we did not assign any quality ratings. The limitations, uncertainties, and gaps in evidence of these trials are discussed in the Uncertainty and Controversies section.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=2 Studien

Charakteristika der Population/Studien:

Table D6. Study Design: Etranacogene Dezaparvovec, Valoctocogene Roxaparvovec, and Emicizumab Studies

Trial	Study Design	Inclusion/Exclusion Criteria	Key Outcomes [Timepoint]
		Etranacogene dezaparvovec for Hemophilia B	
HOPE-B Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients	**PHASE 3** Open label, multi-center, single-dose, single-arm **Dose**: $2x10^{13}$ gc/kg N = 54	**Inclusions** - Males ages ≥18 years - Congenital hemophilia B (severe/moderately severe) currently on factor IX prophylaxis - >150 previous exposure days of treatment with factor IX protein **Exclusions** - History of or current positivity to factor IX inhibitors - Select screening laboratory value >2 times upper limit of normal - Uncontrolled HIV, active hepatitis B or C virus - Previous gene therapy/experimental agent 60 days prior to trial	**Primary** - Annualized bleeding rate [52 weeks] **Secondary** - Factor IX activity [18 months] - Factor IX consumption - Adverse events - Health-related quality of life
AMT-061-01 Dose-Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua	**PHASE 2b** Open label, multi-center, single-dose, single-arm **Dose**: $2x10^{13}$ gc/kg N = 3	**Inclusions** - Males ages ≥18 years - Congenital hemophilia B (severe/moderately severe) - >20 previous exposure days of treatment with FIX protein **Exclusions** - History or current positivity of FIX inhibitors at screening - Select screening laboratory values > 2 times upper normal limit - Positive uncontrolled HIV at screening - Active Hepatitis B or C infection at screening or history of Hepatitis B or C exposure, currently controlled by antiviral therapy	**Primary** - Factor IX activity levels [6 weeks] **Secondary** - Adverse events [5 years] - Annualized bleeding rate [52 weeks] - Use of factor IX replacement therapy [52 weeks]

Qualität der Studien:

- Because included studies were non-randomized and did not have a placebo or control arm, we did not assign any quality ratings. The limitations, uncertainties, and gaps in evidence of these trials are discussed in the Uncertainty and Controversies section.

Studienergebnisse:

CTAF Votes

Table 3.8. CTAF Votes on Comparative Clinical Effectiveness Questions

Question	Yes	No
Patient Population for Question 1: Adults ≥ 18 years of age with hemophilia B without inhibitors who would be appropriate for routine prophylaxis with factor replacement. Is the evidence adequate to demonstrate that the net health benefit of etranocogene dezaparvovec is superior to that provided by prophylaxis with Factor IX?	10	2
Patient Population for Question 2-3: Adults ≥ 18 years of age with hemophilia A without inhibitors who would be appropriate for routine prophylaxis with factor replacement. Is the evidence adequate to demonstrate that the net health benefit of valoctocogene roxaparvovec is superior to that provided by prophylaxis with Factor VIII?	11	2
Is the evidence adequate to distinguish the net health benefit between valoctocogene roxaparvovec and prophylaxis emicizumab?	0	13

A majority of the panel voted that the evidence is adequate to demonstrate that the net health benefit of etranocogene dezaparvovec is superior to prophylaxis with Factor IX. While it was acknowledged that etranocogene desaparvovec does not show significant bleeding rate reductions, there is clinical benefit in being a less burdensome treatment. The panel expressed some hesitancy regarding etranocogene dezaparvovec's small, single-arm trial which was only tested in adults. The relatively modest harms of etranocogene dezaparvovec were also taken into account.

A majority of the panel voted that the evidence is adequate to demonstrate that the net health benefit of valoctocogene roxaparvovec is superior to prophylaxis with Factor VIII. Although valoctocogene roxaparvovec showed initial liver toxicity and increased rates of adverse events such as headaches, nausea, and fatigue, there is a clear benefit from bleed reductions. The severity of hemophilia A and therefore the potential for quality of life benefits for this population were also considered.

Anmerkung/Fazit der Autore

The initial success rate of etranacogene dezaparvovec appears excellent as long as the selected candidates do not have high antibody titers to the adenovirus vector used to deliver the therapy and that they receive the full dose. No patients meeting these criteria had to go back on factor prophylaxis during the first 18 months of therapy. Furthermore, bleeding rates (all types) were lower in years 4 and 5 in long term follow-up of the initial cohort of treated patients, but the number of patients was very low (n=5). It is not yet clear that the initial increase in factor IX levels will be maintained for decades, though the results are encouraging. Finally, the reduction in burden of therapy – no longer needing weekly or more frequent IX factor therapy – is a major benefit for patients. Because of the uncontrolled study design, small numbers of patients studied and relatively short follow-up, there is still considerable uncertainty about the long-term net benefits of etranacogene dezaparvovec compared with factor IX prophylaxis. In particular, there are uncertainties about the long-term impact of the therapy on liver function and the risk for hepatocellular carcinoma. However, the short-term results clearly favor etranacogene dezaparvovec and the harms seem relatively modest. Thus, we conclude that there is moderate certainty of a small or substantial health benefit with high certainty of at least a small net health benefit (B+) for etranacogene dezaparvovec compared with factor IX prophylaxis.

Kommentare zum Review

- Trotz ausgeschriebenen Empfehlungen, unter SR verortet, da primär SR- als LL-Niveau.
- Keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien geplant
- Suchzeitraum der Recherche nicht angegeben
- Extrahierung dieses SR erfolgte aufgrund der limitierten Evidenz im vorliegenden AWG

Muniz RL et al., 2023 [3].

Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we performed a systematic review to compare the efficacy, effectiveness, and safety of emicizumab prophylaxis with FVIII or BPA prophylaxis in PwHA without or with inhibitors

Methodik

Population:

- Kinder und Erwachsene mit hemophilia A

Intervention:

- emicizumab prophylaxis

Komparator:

- with FVIII or BPA prophylaxis in PwHA without or with inhibitors

Endpunkte:

- Bleeding rates, quality of life, treatment discontinuation, adverse events, inhibitor and antidrug antibody developments.

Recherche/Suchzeitraum:

- search was conducted on Aug/26/ 2022 and updated on Mar/16/2023 (u.a. PUBMED, EMBASE)

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE/ ROBINS-I

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 10 Studien (12 Publikationen)

Charakteristika der Population/Studien:

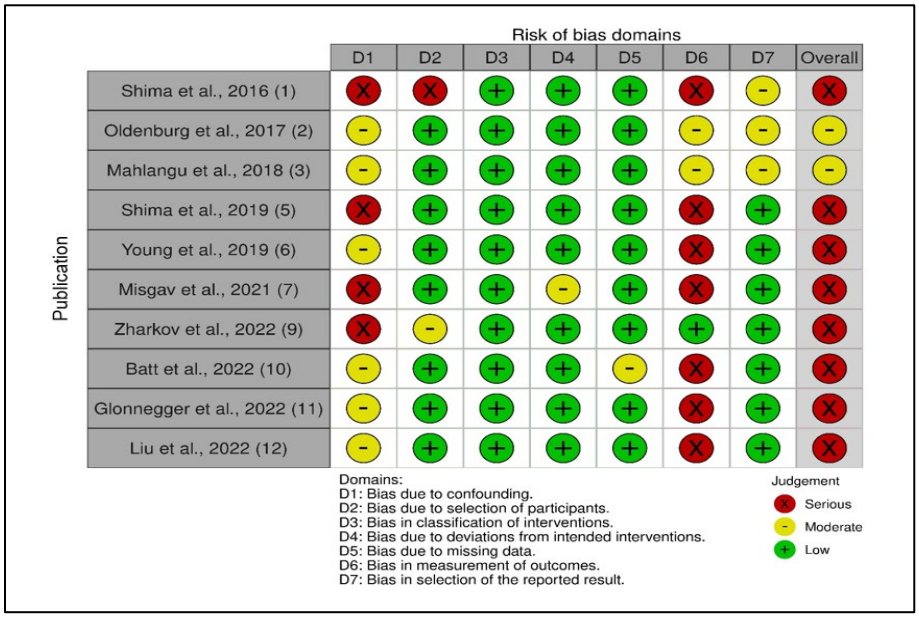
Table 1. Characteristics of the publications included in the systematic review.

First author (year of publication)	Number of centers	Study design	Population with hemophilia A	Size	Age	Follow-up	Population included in the systematic review	Funding	Ref.
Shima *et al.* (2016)	Multicentric	Open non-randomized study	Severe, without or with inhibitors	18 * Cohort 1 = 6 Cohort 2 = 6 Cohort 3 = 6	Median 30.0 years (range 12.0 to 58.0)	12 weeks	10 prior prophylaxes with BPA/FVIII*	Chugai Pharmaceutical	[28]
Oldenburg *et al.* (2017)	Multicentric	Open randomized study	Any severity, with inhibitors, age ≥12 years	109	Median 17.0 years (range 12.0 to 75.0)	≥24 weeks	24 prior prophylaxis with BPA	F. Hoffmann-La Roche	[9]
Mahlangu *et al.* (2018)	Multicentric	Open randomized study	Severe, without inhibitors	152	Median 36.0 years (range 13.0 to 68.0)	≥24 weeks	48 prior prophylaxis with FVIII	F. Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical	[11]
Oldenburg *et al.* (2019)	Multicentric	Open randomized study	Any severity, with inhibitors, ≥ 12 years	109	Median 17.0 years (range 12.0 to 75.0)	≥24 weeks	49 prior prophylaxis with BPA	F. Hoffmann-La Roche Ltd	[30]
Shima *et al.* (2019)	Multicentric	Open non-randomized study	Any severity, without inhibitors, < 12 years weight >3 kg	13 Q2W = 6 Q4W = 7	Q2W: Median 6.6 years (range 1.5 to 10.7) Q4W: Median 4.1 years (range 0.3 to 8.1)	≥24 weeks	12 prior prophylaxis with FVIII	Chugai Pharmaceutical	[29]
Young *et al.* (2019)]	Multicentric	Open non-randomized study	Any severity, with inhibitors, children	88	Median 6.0 years (range 1.0 to 15.0)	≥52 weeks	18 prior prophylaxis with BPA	F. Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical	[10]
Misgav *et al.* (2021)	Single center	Prospective cohort	Severe, with inhibitors, > 50 years	17	Median 62.4 years (IQR 51.5 to 77.1)	400 days (range 89 to 809, IQR 211 to 479)	17 prior prophylaxes with FVIII/BPA	F. Hoffmann-La Roche	[15]
Skinner *et al.* (2021)	Multicentric	HAVEN 3: open randomized study HAVEN 4: open non-randomized study	Severe, without inhibitors	176	Median 39.0 years (range 19.0 to 77.0)	73 weeks	76 prior prophylaxes with FVIII/BPA	F. Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical	[29]
Zharkov *et al.* (2022)	Multicentric	Retrospective cohort	Severe, with inhibitors, children	29	Median 5.0 years (IQR 0.9 to 14.0)	NR	29 prior prophylaxis with BPA	No funding	[16]
Batt *et al.* (2022)	Multicentric	Retrospective cohort	Without inhibitors	121	Median 25.9 years (range 13.0 to 38.0)	Mean 1.1 years (SD 0.4)	121 prior prophylaxis with FVIII	Takeda	[18]
Glonneger *et al.* (2022)	Single center	Retrospective cohort	Any severity, without or with inhibitors, children	13	5.3 years (range 0.3 to 17.5)	Median 23.8 months (range 0.7 to 40.0)	10 prior prophylaxes with FVIII/BPA	No funding	[17]
Liu *et al.* (2022)	Single center	Retrospective cohort	Moderate or severe, without or with inhibitors, children	13	Mean: 4.6 years	≥24 weeks	6 prior prophylaxes with FVIII/BPA	No funding	[19]

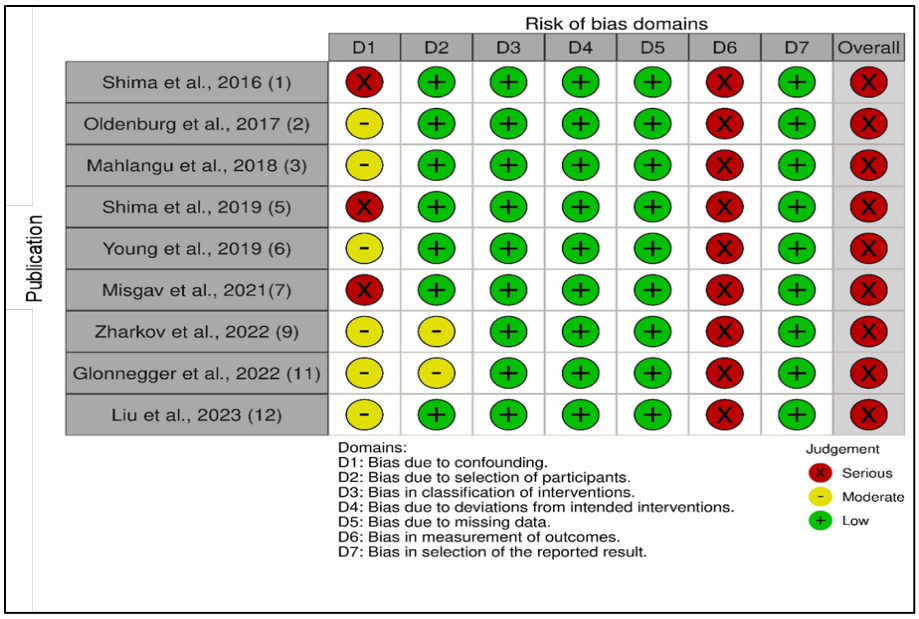
BPA: bypassing agents; FVIII: factor VIII; IQR: interquartile range; NR: not reported PwHA: people with hemophilia A; Q2W: every two weeks; Q4W: every four weeks; Ref.: references SD: standard deviation.
*Cohort 1 = 2 PwHA underwent prior prophylaxis with FVIII, Cohort 2 = 2 PwHA underwent prior prophylaxis with FVIII, Cohort 3 = 3 PwHA underwent prior prophylaxis with FVIII and 3 PwHA underwent prior prophylaxis with BPA.

Qualität der Studien:

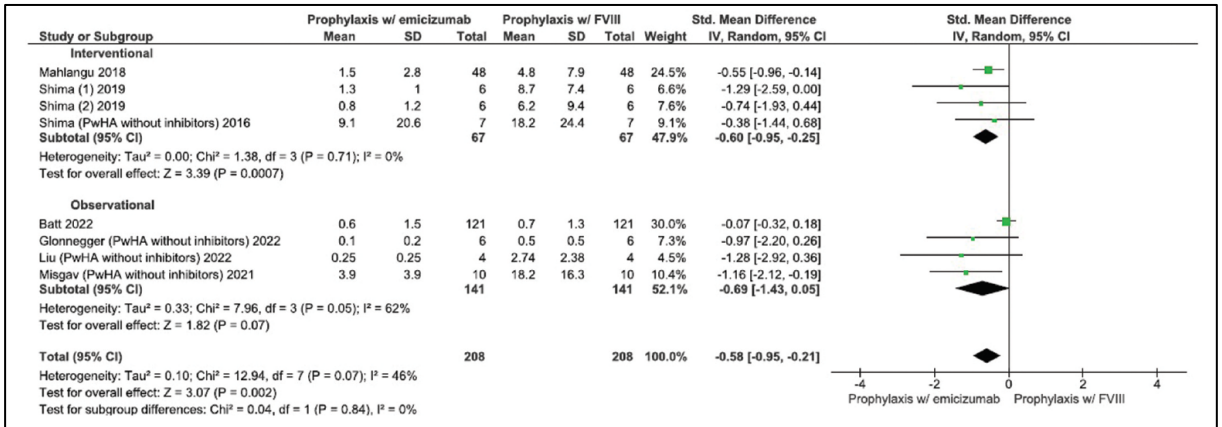
Risk of bias assessment of annualized bleeding rates for treated (total, spontaneous, and traumatic) bleeding events



Supplementary Figure 7 – Risk of bias assessment of people with hemophilia A and zero bleed



Studienergebnisse:

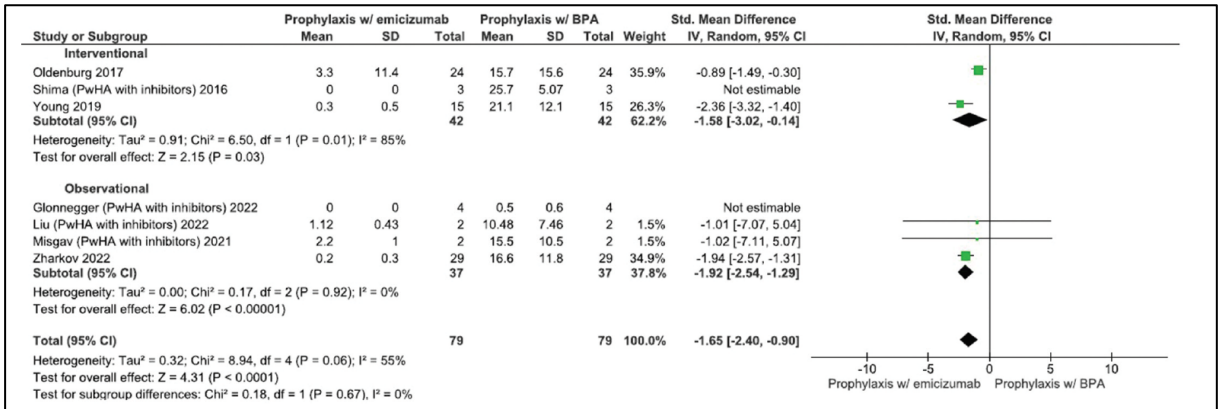


Study or Subgroup	Prophylaxis w/ emicizumab Mean	SD	Total	Prophylaxis w/ FVIII Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Interventional								
Mahlangu 2018	1.5	2.8	48	4.8	7.9	48	24.5%	-0.55 [-0.96, -0.14]
Shima (1) 2019	1.3	1	6	8.7	7.4	6	6.6%	-1.29 [-2.59, 0.00]
Shima (2) 2019	0.8	1.2	6	6.2	9.4	6	7.6%	-0.74 [-1.93, 0.44]
Shima (PwHA without inhibitors) 2016	9.1	20.6	7	18.2	24.4	7	9.1%	-0.38 [-1.44, 0.68]
Subtotal (95% CI)			**67**			**67**	**47.9%**	**-0.60 [-0.95, -0.25]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.38, df = 3 (P = 0.71); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 3.39 (P = 0.0007)								
Observational								
Batt 2022	0.6	1.5	121	0.7	1.3	121	30.0%	-0.07 [-0.32, 0.18]
Glonnegger (PwHA without inhibitors) 2022	0.1	0.2	6	0.5	0.5	6	7.3%	-0.97 [-2.20, 0.26]
Liu (PwHA without inhibitors) 2022	0.25	0.25	4	2.74	2.38	4	4.5%	-1.28 [-2.92, 0.36]
Misgav (PwHA without inhibitors) 2021	3.9	3.9	10	18.2	16.3	10	10.4%	-1.16 [-2.12, -0.19]
Subtotal (95% CI)			**141**			**141**	**52.1%**	**-0.69 [-1.43, 0.05]**
Heterogeneity: Tau² = 0.33; Chi² = 7.96, df = 3 (P = 0.05); I² = 62%								
Test for overall effect: Z = 1.82 (P = 0.07)								
Total (95% CI)			**208**			**208**	**100.0%**	**-0.58 [-0.95, -0.21]**
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 12.94, df = 7 (P = 0.07); I² = 46%								
Test for overall effect: Z = 3.07 (P = 0.002)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84), I² = 0%								

Figure 1. Annualized bleeding rates for total treated bleeding events in people with hemophilia A without inhibitor.

Shima (1): emicizumab 3 mg/kg, every two weeks. Shima (2): emicizumab 6 mg/kg, every four weeks.

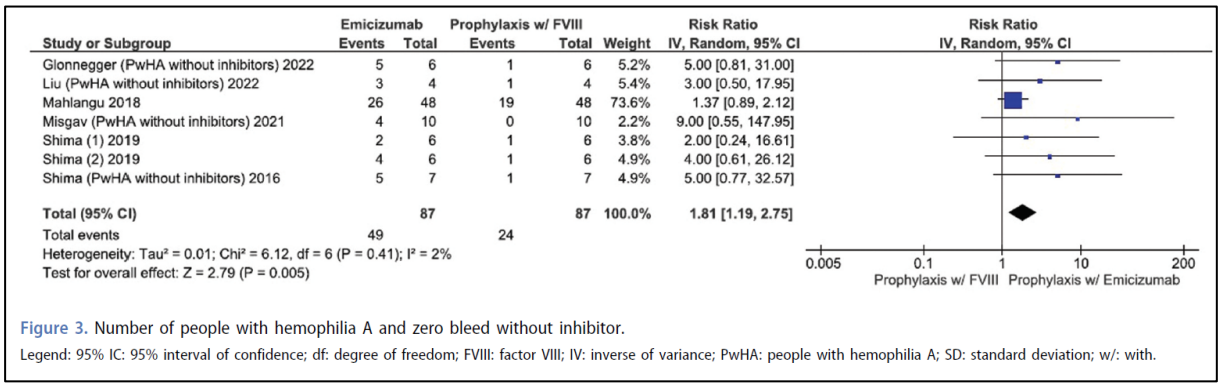
Legend: 95% IC: 95% interval of confidence; BPA: bypassing agents; df: degree of freedom; FVIII: factor VIII; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.



Study or Subgroup	Prophylaxis w/ emicizumab Mean	SD	Total	Prophylaxis w/ BPA Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Interventional								
Oldenburg 2017	3.3	11.4	24	15.7	15.6	24	35.9%	-0.89 [-1.49, -0.30]
Shima (PwHA with inhibitors) 2016	0	0	3	25.7	5.07	3		Not estimable
Young 2019	0.3	0.5	15	21.1	12.1	15	26.3%	-2.36 [-3.32, -1.40]
Subtotal (95% CI)			**42**			**42**	**62.2%**	**-1.58 [-3.02, -0.14]**
Heterogeneity: Tau² = 0.91; Chi² = 6.50, df = 1 (P = 0.01); I² = 85%								
Test for overall effect: Z = 2.15 (P = 0.03)								
Observational								
Glonnegger (PwHA with inhibitors) 2022	0	0	4	0.5	0.6	4		Not estimable
Liu (PwHA with inhibitors) 2022	1.12	0.43	2	10.48	7.46	2	1.5%	-1.01 [-7.07, 5.04]
Misgav (PwHA with inhibitors) 2021	2.2	1	2	15.5	10.5	2	1.5%	-1.02 [-7.11, 5.07]
Zharkov 2022	0.2	0.3	29	16.6	11.8	29	34.9%	-1.94 [-2.57, -1.31]
Subtotal (95% CI)			**37**			**37**	**37.8%**	**-1.92 [-2.54, -1.29]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.17, df = 2 (P = 0.92); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 6.02 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**79**			**79**	**100.0%**	**-1.65 [-2.40, -0.90]**
Heterogeneity: Tau² = 0.32; Chi² = 8.94, df = 4 (P = 0.06); I² = 55%								
Test for overall effect: Z = 4.31 (P < 0.0001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.18, df = 1 (P = 0.67), I² = 0%								

Figure 2. Annualized bleeding rates for total treated bleeding events in people with hemophilia A with inhibitor.

Legend: 95% IC: 95% interval of confidence; BPA: bypassing agents; df: degree of freedom; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.



Study or Subgroup	Emicizumab Events	Total	Prophylaxis w/ FVIII Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Glonnegger (PwHA without inhibitors) 2022	5	6	1	6	5.2%	5.00 [0.81, 31.00]
Liu (PwHA without inhibitors) 2022	3	4	1	4	5.4%	3.00 [0.50, 17.95]
Mahlangu 2018	26	48	19	48	73.6%	1.37 [0.89, 2.12]
Misgav (PwHA without inhibitors) 2021	4	10	0	10	2.2%	9.00 [0.55, 147.95]
Shima (1) 2019	2	6	1	6	3.8%	2.00 [0.24, 16.61]
Shima (2) 2019	4	6	1	6	4.9%	4.00 [0.61, 26.12]
Shima (PwHA without inhibitors) 2016	5	7	1	7	4.9%	5.00 [0.77, 32.57]
Total (95% CI)		**87**		**87**	**100.0%**	**1.81 [1.19, 2.75]**
Total events	49		24			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 6.12, df = 6 (P = 0.41); I² = 2%						
Test for overall effect: Z = 2.79 (P = 0.005)						

Figure 3. Number of people with hemophilia A and zero bleed without inhibitor.

Legend: 95% IC: 95% interval of confidence; df: degree of freedom; FVIII: factor VIII; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The evidence presented in this systematic review suggests that emicizumab prophylaxis reduces bleeding episodes in PwHA without or with inhibitors more effectively than prophylaxis with FVIII or BPA, respectively. Despite previous reports of serious adverse events, currently, emicizumab prophylaxis seems to have a safer profile. Nonetheless, such evidence has limitations that imply uncertainties about the extent of the effect of emicizumab.

3.3 Leitlinien

Hart DP et al., 2022 [1].

International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B

Zielsetzung/Fragestellung

These recommendations provide a clinical practice framework for the management of PwHB in routine clinical practice based on the published evidence and clinical experience, in conjunction with published guidelines. It is hoped that these recommendations will complement existing haemophilia guidelines and could be adapted and applied across different regions and countries.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Behandlung im vorliegenden AWG, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (keine Patienten integriert); internationales Expertenkomitee
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (keine Qualitätsbewertung der Evidenz durchgeführt).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt (zum Teil);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt (Nein);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (unklar).

Recherche/Suchzeitraum:

- Syst. Recherche (PubMed/MedLine, EMBASE and Cochrane Library databases); Suchzeitraum (1990 – 2020)

LoE/ GoR

- keine

Empfehlungen

Recommendations for the management of PwHB in routine clinical practice

Currently, no head-to-head clinical trials in PwHB have directly compared SHL-FIX and EHL-FIX using clinically relevant endpoints such as annualized bleeding rate (ABR), annualized joint bleed rates and progression of arthropathy. However, several indirect comparisons have been carried out and indicate favourable efficacy and reduced factor consumption for EHL products compared with SHL products.[21–23] A number of factors differ between randomized controlled trials, real world and other study types, including participants and adherence to treatment; therefore comparison of data across these data sources should be interpreted with caution. Treatment choice should be a shared decision between the PwHB and physician/nurse prescriber after multidisciplinary discussion, considering the preference of the PwHB (including convenience) and the impact on their QoL. In this respect, PwHB should be informed on differences between different FIX replacement products and how these may affect clinical and patient-relevant outcomes. Several studies

that evaluated disease burden, patient perspectives, patient values and resource utilization have revealed that reduced treatment/administrative burden associated with EHL was important to patients and carers,[33–35] offering an opportunity to improve adherence.[34,35] While treatment choices may impact adherence to treatment for PwHB, adherence is a multifactorial construct that is determined by a number of other features (e.g. socio-economic, patient-related, conditionrelated, health care system, treatment-related aspects), and factors that still remain to be elucidated.[36]

Topic 1: Factor product choice, switching and clinical indications	
1	Prophylaxis with FIX should be considered in all people with severe haemophilia B (including those classified as non-severe according to their basal FIX levels but with a severe bleeding phenotype); in these PwHB, prophylaxis should be initiated as early as possible (i.e. prior to the onset of joint bleeding), and thereafter, treatment should not be interrupted
2	Both SHL-FIX and EHL-rFIX are effective treatment options for prophylaxis in PwHB
3	Either SHL-FIX or EHL-FIX products can be used to offer adequate haemostatic cover for bleeds, surgery and invasive procedures; when using EHLs, laboratory requirements for product-specific monitoring should be considered
4	When choosing a product or considering switching to alternative products, venous access, adherence, bleeding phenotype, lifestyle, patient preference and PK should be considered in the context of local licensing and approval status
5	Dose and frequency of prophylactic FIX treatment should be adapted to the clinical phenotype (e.g. bleed rates) and lifestyle considerations, and not based exclusively on plasma trough levels

EHL-rFIX, extended half-life–recombinant factor IX; FIX, factor IX; PK, pharmacokinetic; PwHB, people with haemophilia B; SHL, standard half-life.

Topic 4: Inhibitor management and preparing for novel agents	
1	In people with severe haemophilia B, the causative *F9* genetic defect should be determined as soon as possible after diagnosis to identify those at increased risk of inhibitor development and/or severe allergic reaction
2	Inhibitor screening should be routinely performed in all people with severe haemophilia B and scrutiny intensified if developing allergic reactions towards FIX and/or in those patients with inadequate response to FIX replacement therapy
3	FIX infusion and close clinical observation for allergic reaction should occur in the hospital setting during the first 20 EDs in people with severe haemophilia B
4	Recombinant activated factor VII should be the first choice for bleeding control and/or surgical cover in people with severe haemophilia B and high-responding inhibitors, as well as in those who have developed allergic reactions; aPCC is an option, but the content of FIX and associated risk of anamnesis and/or worsening of allergic reaction(s) needs to be considered
5	ITI to eradicate persistent inhibitors should be considered in people with severe haemophilia B; however, the relative benefits and risks need to be taken into account; ITI should only be initiated in a haemophilia treatment centre with an experienced team
6	Patients should be closely monitored during ITI for the development of nephrotic syndrome and/or severe allergic reactions
7	For those patients who have an allergic reaction, desensitization should be considered; importantly, further serious allergic reaction(s) should be anticipated in these patients, and subsequent infusions should occur in the hospital setting with appropriate resuscitation expertise and equipment
8	For FIX inhibitor eradication, ITI protocols with a combination of FIX and immunosuppressive agents may be considered as a first-line treatment

aPCC, activated prothrombin complex concentrate; EDs, exposure days; FIX, factor IX; ITI, immune tolerance induction.

Topic 5: Preparing for GT	
1	Based on current AAV haemophilia B GT trial data, this therapy should be considered as a future treatment option in adults with severe haemophilia B
2	As part of the informed consent process, patients should be made aware of the unpredictability of achieved FIX level and duration of expression
3	With liver-directed AAV GT for haemophilia B, patients should be aware that pre-existing liver pathology may be an exclusion criterion; for those proceeding to GT, patients should be counselled about other potential sources of hepatotoxicity that may interfere with FIX expression (e.g. medication use, alcohol)
4	Clinicians should be aware that a rise in transaminase levels during the acute phase of GT may indicate an immune response that can potentially threaten the expression of FIX; close monitoring of transaminase levels is needed to ensure that timely immunosuppression can be implemented
5	Clinicians should consider that the specific geographic pattern of AAV seropositivity may help direct which GT is chosen
6	When establishing a programme for haemophilia B GT, it is important to set up a network of care directed by experienced haemophilia treaters to include comprehensive education programmes for patients, haemophilia centre staff, extended multidisciplinary team and allied services
7	Patients and HCPs should be well informed of the potential need for either prophylactic or interventional immune suppression following GT administration, including duration and potential side effect profiles
8	Patients and HCPs should be aware of the need for long-term safety and efficacy follow-up, including assessment of liver health and levels of FIX expression, coordinated by the haemophilia centre
9	Centres and stakeholders, including regulators, payers and patients, should recognize the importance of participating in a post-authorization registry to gather real-world data on safety and efficacy of haemophilia B GT

AAV, adeno-associated virus; FIX, factor IX; GT, gene therapy; HCP, healthcare provider.

Referenzen aus Leitlinien

21. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013; 369: 2313–2323.
22. Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, et al. Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption. J Med Econ 2017; 20: 337–344.
23. Powell J, Shapiro A, Ragni M, et al. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. Br J Haematol 2015; 168: 113–123.
33. Sun HLYM, Poon M-C, Lee A, et al. Observational study of real-world factor utilization and health outcomes in patients with hemophilia in Canada. Blood 2018; 132: 4813.
34. Furlan R, Krishnan S and Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. Pat Pref Adher 2015; 9: 1687–1694.
35. Shapiro A, Chaudhury A, Jain N, et al. Realworld data on the use of rFIXFc in subjects with hemophilia B for up to 3.7 years demonstrates improved bleed control and adherence with reduced treatment burden. Blood 2018; 132: 2493.
36. Strike K, Chan A, Iorio A, et al. Predictors of treatment adherence in patients with chronic disease using the multidimensional adherence model: unique considerations for patients with haemophilia. The Journal of Haemophilia Practice 2020; 7: 92–101.

Srivastava A et al., 2020 [7].

World Federation of Hemophilia (WFH)

WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition

Zielsetzung/Fragestellung

Guideline for the management of haemophilia.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Behandlung im vorliegenden AWG, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (Nein).
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (keine Qualitätsbewertung der Evidenz durchgeführt).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt (NEIN)
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

LoE / GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked “CB” for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

Empfehlungen

Chapter 5: Hemostatic Agents

Recommendation 5.1.1:

For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.

REMARK: The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. CB

Recommendation 5.2.1:

For people with hemophilia, the WFH recommends the use of products that have been accepted by the official regulatory agencies responsible for protecting and promoting public health with consideration given to the plasma quality (i.e., purity of the product) and the manufacturing process (i.e., viral inactivation/elimination).

• REMARK: A plasma-derived product created by a process that incorporates two viral reduction steps should not automatically be considered better than one that only has one

specific viral inactivation step. If only one step is used, this step should preferably inactivate viruses with and without lipid envelopes. Most recently, licensed products use two orthogonal viral inactivation/ elimination steps.

• REMARK: Current prothrombin complex concentrates should be considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. CB

5.3. Clotting factor concentrates (CFCs)

FIX CFCs

- All currently marketed plasma-derived and recombinant FIX products are listed in the WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. 3 Consult the individual product inserts for details.
- FIX CFCs are categorized into two classes:
  - Pure FIX CFCs, which may be plasma-derived or recombinant (see below for information on EHL FIX CFCs);
  - FIX CFCs that also contain factors II, VII, IX, and X, known as prothrombin complex concentrates (PCCs), which are nowadays only rarely used. Whenever possible, the use of pure FIX concentrates is preferable for the treatment of hemophilia B 8,9 as they are associated with a reduced risk of thrombosis and disseminated intravascular coagulation compared to PCCs, particularly in the following instances:
    - surgery;
    - liver disease;
    - intensive exposure, i.e., prolonged therapy at high doses;
    - previous thrombosis or known thrombotic tendency;
    - concomitant use of drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents.

Recommendation 5.3.3:

- For treatment of FIX deficiency in patients with hemophilia B, the WFH recommends a product containing only FIX rather than prothrombin complex concentrates (PCCs), which also contain other clotting factors, such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture and may predispose the patient to thromboembolism.

  REMARK: Pure FIX products have reduced risk of thrombosis or disseminated intravascular coagulation, compared to what was observed with large doses of older-generation PCCs.

  REMARK: Current PCCs are considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. Nevertheless, in cases of intensive treatment (e.g., perioperative management), prothrombotic clotting factors may accumulate in plasma and may increase the risk for thromboembolic complications. When PCCs are used in high doses in order to normalize FIX levels, thromboprophylaxis should be considered. CB

Recommendation 5.3.4:

- For hemophilia B patients requiring prolonged therapy at high doses, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.5:

- For hemophilia B patients undergoing surgery, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.6:

- For hemophilia B patients with liver disease, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.7:

- For hemophilia B patients with previous thrombosis or known thrombotic tendency, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.8:

- For hemophilia B patients concomitantly using drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Dosage/administration

- FIX CFCs are available in vials labelled with the product potency, ranging from approximately 250-4000 IU per vial.
- In the absence of an inhibitor, each IU of plasma-derived or recombinant SHL FIX per kilogram of body weight infused intravenously will raise the plasma FIX level by approximately 1 IU/dL.
- The half-life of SHL FIX is approximately 18-24 hours. Guidelines for PK studies on FIX CFCs include at least 8 blood samplings taken over a period of 72 hours (additional samplings over up to 2 weeks for EHL FIX). However, for dose tailoring in routine practice, useful PK parameters can be estimated from population PK models which enable Bayesian estimation of individual PK from limited samples. 15

Recommendation 5.3.9:

- For patients with hemophilia B receiving FIX concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends pharmacokinetic monitoring.

  REMARK: Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 1-2 weeks), or with limited sampling in combination with population PK estimates. CB
- Unmodified recombinant FIX (rFIX) CFCs have a lower recovery than plasma-derived FIX CFCs, such that each unit of FIX infused per kilogram of body weight will raise FIX activity by approximately 0.8 IU/dL in adults and 0.7 IU/dL in children under 15 years of age. 22
- To calculate dosage, multiply the patient ' s weight in kilograms by the FIX level in IU/dL desired.
  - Example: 50 kg body weight × 40 (IU/dL level desired) = 2000 IU of plasma-derived FIX.
  - For rFIX, the dose is calculated as 2000 IU ÷ 0.8 (or 2000 IU × 1.25) = 2500 IU for adults, and 2000 IU ÷ 0.7 (or 2000 IU × 1.43) = 2860 IU for children.
- FIX CFCs should be infused slowly over several minutes as specified in the product insert. 14 The patient ' s peak FIX level should be measured approximately 15-30 minutes after infusion to verify the expected FIX activity of the dose given. 12
- For patients undergoing surgery or those with severe bleeds that require frequent infusions, laboratory monitoring of FIX levels is required including measurement of FIX trough level to aid in the calculation of subsequent doses. (See Chapter 3: Laboratory Diagnosis and Monitoring – Factor assays, and Chapter 9: Specific Management Issues – Surgery and invasive procedures.)
- Purified FIX CFCs may also be administered by continuous infusion (as with FVIII CFCs).
- Allergic reactions may occur with infusions of both recombinant and plasma-derived FIX CFCs (in approximately 2%-4% of cases). These are often associated with anti-FIX inhibitors.

Extended half- life products

Rationale for development of EHL CFCs

- The frequency of infusions using SHL CFCs is associated with an increased burden of treatment and often leads to poor adherence to prophylaxis regimens. 23 Annualized bleeding rates (ABRs) are not always zero with prophylaxis with SHL CFCs, and joint disease can still appear in young adults. 24,25 EHL products were developed to address the need to reduce the treatment burden of prophylaxis and to maintain higher factor trough levels to improve bleed prevention.

Recommendation 5.3.10:

- For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the halflife of clotting factor concentrates. CB

Safety and efficacy of EHL products

- All registered EHL products have been shown to be efficacious in the prevention and treatment of bleeds in children, adolescents, and adults. Over 90% of bleeds were successfully treated with a single administration, and the efficacy in bleed prevention resulted in ABRs <4-5 across all EHL products. Hemostatic efficacy was demonstrated in a variety of minor and major surgeries. 32
- In previously treated children, adolescents, and adults, no increased risk of new inhibitor development has been observed in those receiving EHL FVIII/FIX products; all clinical trials in previously treated patients (PTPs) have demonstrated either no inhibitor development or very low incidence rates that were within regulatory safety limits.
- EHL products have been given to previously untreated patients (PUPs), either as part of clinical PUP studies or outside of studies. Although inhibitor development has been reported in such settings, no substantial difference in levels of inhibitor development has been observed with EHL compared to SHL products. However, no completed trial in PUPs has yet been published in full.

Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)

- Recommendation 5.4.2: For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. CB
- Recommendation 5.4.3: The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB

Recommendation 5.4.1:

- For people with hemophilia A with an inhibitor requiring treatment for acute bleeding complications or surgery, the WFH recommends that a bypassing agent be used.
- REMARK: Bypassing agents include recombinant activated factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate.

Recommendation 5.4.2:

- For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. CB

Recommendation 5.4.3:

- The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB
- In addition to bypassing agents, non-factor replacement therapies (e.g., emicizumab) are becoming available that offer new treatment paradigms including for the treatment of inhibitors.
- See 5.7 Non-factor replacement therapies, below; and Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia – Prophylaxis using non-factor replacement therapies.

5.5 | Other plasma products

Recommendation 5.5.1:

- For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.

  REMARK: The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. CB

Recommendation 5.5.2:

For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK: However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option. CB

Recommendation 5.5.3:

- For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.

  REMARK: The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available. CB

5.6 | Other pharmacological options

Recommendation 5.6.1:

• For patients with mild or moderate hemophilia A and carriers of hemophilia A, the WFH recommends considering desmopressin (DDAVP) as an option for treatment.

• REMARK: The WFH recommends testing DDAVP prior to therapeutic use to evaluate the individual FVIII response. The decision to use DDAVP must be based on the patient ' s baseline FVIII activity, the increment achieved, and the duration of treatment required.

• REMARK: In general, the most common adverse events observed are tachycardia, flushing, tremor, abdominal discomfort, and headache, especially during rapid infusion, and are mostly mild and transient. However, hypotension and/or severe hyponatremia can also occur.

• REMARK: For pregnant women during labour and delivery, the WFH recommends caution in the use of DDAVP, and it should be avoided in pre-eclampsia and eclampsia.

• REMARK: With more than 3 consecutive days of dosing, the therapeutic response may decrease (tachyphylaxis) and the risk of complications rises; thus, clotting factor concentrates may be needed when higher factor levels are required for a prolonged period. CB

Recommendation 5.6.6:

- For patients with hemophilia, the WFH recommends that antifibrinolytics are a valuable alternative to use alone or as adjuvant treatment, particularly in controlling mucocutaneous bleeding (e.g., epistaxis, oral and gastrointestinal bleeding, and menorrhagia) and for dental surgery and eruption or shedding of teeth.

REMARK: Antifibrinolytics can be used with standard doses of clotting factor concentrates, including bypassing agents. However, they should not be used with prothrombin complex concentrates due to the increased risk of thromboembolism. CB

Recommendation 5.6.7:

- For patients with hematuria, the WFH recommends against the use of antifibrinolytics, as it is contraindicated in these patients due to increased risk of obstructive uropathy. CB

Recommendation 5.6.8:

- For patients with renal impairment, the WFH recommends reduced dosing of antifibrinolytics and close monitoring. CB

Recommendation 5.7.1:

- For patients with hemophilia A with an inhibitor, the WFH recommends that emicizumab should be used for regular prophylaxis.
- REMARK : For patients with hemophilia A with no inhibitor, the WFH recommends that emicizumab can be used for regular prophylaxis. CB

Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia

Recommendation 6.1.1:

- For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.
- REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.
- REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. CB

Standard half- life factor replacement therapy

- Prophylaxis has conventionally been defined as the regular intravenous (IV) infusion of the missing clotting factor VIII (FVIII) in people with hemophilia A and factor IX (FIX) in people with hemophilia B, given in order to increase the FVIII/FIX level with the intent to prevent bleeding. 1 The focus of this conventional definition of prophylaxis has been on preventing joint bleeds and maintaining musculoskeletal health.
- The objective of prophylaxis has been to convert a person with severe hemophilia (baseline FVIII/FIX level <1 IU/dL [1%]) to a bleeding phenotype typical of moderate or mild hemophilia by maintaining factor levels above 1 IU/dL (1%) at all times. 4
- This was based on the observation that people with moderate hemophilia seldom experienced spontaneous bleeding and had much better preservation of joint function.
- However, there has been increasing recognition and evidence that factor trough levels of 1-3 IU/dL (1%-3%) are insufficient to totally prevent bleeds in all people with hemophilia and allow occasional clinical and subclinical bleeds, resulting in gradual progression of joint disease over a lifespan. 5

- In general, the higher the factor levels at all times, the less the bleeding. For every 1% increase in baseline factor levels (in people with hemophilia not on prophylaxis), there is a decrease in bleeding frequency, and when baseline FVIII:C levels are above 15 IU/dL (15%), spontaneous bleeding is uncommon. 6-8 The same is thought to apply with FIX:C levels, although this has been less well studied. Similarly, it has been shown that the more time spent with FVIII levels below 1 IU/dL (1%), the higher the rate of breakthrough bleeds during prophylaxis.

Extended half- life factor replacement therapy

- The use of extended half-life (EHL) CFCs fits within the definition of conventional factor prophylaxis but allows for more ambitious prophylaxis than simply converting an individual from a severe to a moderate phenotype.
- This is particularly the case with some EHL FIX products which allow individuals to have FIX levels in a non-hemophilic range (>40 IU/dL [40%]) for a substantial proportion of time and levels in the mild hemophilia range (5-40 IU/dL [5%-40%]) just prior to the next infusion.
- While prophylaxis with CFCs has been the mainstay of hemophilia treatment for many decades, the treatment landscape is changing with the development of new types of therapies.

Initiation of prophylaxis: timing and approach

- Age at initiation of prophylaxis has been a strong predictor of long-term clinical outcomes.
- People with hemophilia initiated on early prophylaxis (i.e., primary or secondary prophylaxis) have shown the best long-term outcomes. 12 (See Table 6-1 for prophylaxis definitions.) Furthermore, early initiation of prophylaxis also reduces the risk and incidence of intracranial hemorrhage (ICH), which is highest in very young children. 13
- Long-term cohort studies have shown that a small number of joint bleeds occurring early in life prior to the start of prophylaxis may (in some patients) ultimately result in hemophilic arthropathy. 14-16
- Regular prophylaxis begun at a young age and given in appropriate doses should therefore be considered the standard of care to treat hemophilia until an alternate long-term therapy such as gene therapy is available.
- There have been various approaches regarding how to initiate conventional prophylaxis with IV factor replacement therapy. The two main ways (high-dose prophylaxis and low-dose escalating prophylaxis) are mainly differentiated in the frequency of CFC administration and less so in the doses used. 17
- Escalating frequency prophylaxis, which starts with less intense prophylaxis (e.g., once-weekly infusions), followed by an increase in frequency, has enabled young children and their families to gradually adapt to the burdens of prophylaxis (e.g., peripheral venous infusion). 18,19 Young children commenced on low-dose escalating prophylaxis need to be followed closely, and strong consideration should be given to escalating prophylaxis quickly (either all patients or according to bleeding symptoms) in order to prevent bleeding and resulting morbidity.
- Starting with less intense prophylaxis and then gradually escalating may improve family acceptance of starting prophylaxis early and may improve adherence to prophylaxis. This approach also appears to result in less need for placement of central venous access devices (CVADs). However, patients on less intense prophylaxis are at a higher risk of bleeding until escalation of prophylaxis occurs. 20,21
- For people with hemophilia A, starting with small doses of FVIII CFC therapy may have the additional (unproven) benefit of decreasing inhibitor development, as large and frequent doses of FVIII early on have been associated with an increase in the rate of inhibitor development. 22
- People with severe/moderate hemophilia who have had a life-threatening bleed in early childhood should, however, not be placed on escalating dose prophylaxis but instead be started immediately on high-dose prophylaxis.
- How to start and when to start prophylaxis with either standard half-life (SHL) or extended half-life (EHL) CFCs is not significantly different. In both cases, prophylaxis should be commenced

early by starting with a high-dose/high-frequency approach or a low-frequency approach, followed by escalation of frequency.

- With EHL CFCs, less frequent infusions (e.g., once weekly) may be sufficient for many individuals, particularly those with severe hemophilia B receiving EHL FIX CFCs. As EHL CFCs must still be given intravenously, they remain difficult to administer in very young children with poor peripheral venous access. 17

Recommendation 6.1.2:

- For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. CB

Recommendation 6.1.3:

- For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. CB

Intensity of prophylaxis

- Although intensity of prophylaxis has generally been referred to as high, intermediate, and low dose, it should be appreciated that intensity is a function of both dose and frequency and that high dose usually refers to a combination of both high doses and high frequencies, while low dose usually refers to a combination of lower doses and lower frequencies, although not always.

6.2 | Benefits of prophylaxis

Prophylaxis using clotting factor concentrates

- All forms of prophylaxis (high/intermediate/low dose with CFCs or prophylaxis with non-factor replacement agents, e.g., emicizumab) provide superior benefits over episodic therapy. Conventional high-dose and intermediate-dose prophylaxis, initiated early in life, have been associated with over 90% reduction in joint bleeding rates, annualized joint bleeding rates (AJBRs) below 3 per year, and a significant reduction in joint deterioration and degenerative joint disease.
- Prophylaxis also provides protection from other types of hemorrhages in hemophilia, including preventing or substantially reducing the risk of intracranial hemorrhage.
- Longer-term benefits include reduction of chronic musculoskeletal pain, functional limitations and disability, need for orthopedic surgery, hospitalization, emergency room visits, and reduced length of hospital stays; all of this leads to greater participation (i.e., regular attendance) in educational, recreational, and professional activities, with improved quality of life.
- Because of these benefits, the World Health Organization (WHO), the World Federation of Hemophilia (WFH), and many national and international hemophilia organizations have endorsed early prophylaxis as the standard of care for children with a severe phenotype hemophilia 27 and recommend that prophylaxis be continued lifelong. Additionally, adults with severe phenotype hemophilia (if not already on prophylaxis) should initiate prophylaxis as well.

Recommendation 6.2.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible,

episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.

REMARK: In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. CB

6.3 | Standard half- life factor prophylaxis

- All SHL CFCs (i.e., plasma-derived and recombinant) have essentially similar pharmacokinetic properties. The short half-life of SHL CFCs results in the need for frequent venipunctures for prophylaxis (3-4 times per week for FVIII and 2-3 times per week for FIX); this often leads to the need for CVADs in young children and to reduced adherence in older children/adults. 28
- With SHL CFCs, it is difficult to achieve factor trough levels much higher than 1 IU/dL (1%); to do so would require very frequent infusions (possibly daily) that many patients are likely unwilling or unable to do.

Recommendation 6.3.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.

  REMARK: In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding, most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual ' s activities, lifestyle, and PK handling of factor. CB

Recommendation 6.3.2:

- For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.

  REMARK: Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. CB

6.4 | Extended half- life factor prophylaxis

- The limitations of prophylaxis with SHL CFCs led to the recent development, introduction, and increasing use of EHL CFCs.

Half- life/clearance

- Current EHL FVIII CFCs show modest improvement (1.4- to 1.6-fold) in half-life/clearance in comparison to SHL FVIII CFCs, with no significant differences in PK properties between these EHL FVIIIs. (Note that there is one EHL FVIII still in clinical trials [BIVV001] that shows a 3- to 4-fold half-life extension.) By contrast, EHL FIX CFCs show greatly improved half-lives (3- to 5-fold longer) in comparison to SHL FIX, but unlike with EHL FVIIIs, there are significant differences in the PK properties between EHL FIX CFCs. 9,30-32

Dose

- It is not as yet determined what constitutes high-, intermediate-, and low-dose prophylaxis with EHL CFCs and whether these definitions should be revised, given that much higher factor trough levels can be obtained with EHL CFCs, particularly with EHL FIXs. For the most part, EHL FVIIIs have similar recoveries as SHL FVIIIs, and hence doses used for prophylaxis will be similar. Certain EHL FIX products show higher recoveries on the basis of less extravascular distribution than SHL FIX; for these products, lower doses might be used for prophylaxis. 9,31 It has been hypothesized that differences in extravascular distribution of FIX between various EHL and SHL FIX CFCs may be important in the protective effect that these CFCs deliver. 33,34 Further research into this is necessary.

Frequency of dosing

- Overall, EHL CFCs allow people with hemophilia to reduce the number of infusions needed to still achieve levels of protection similar to SHL CFCs, or allow them to increase their factor trough levels and achieve higher levels of bleed protection with a similar number of infusions, or a combination of both. Modest reductions in infusion frequency or modest increases in factor trough levels (likely not both) may be accomplished with EHL FVIII concentrates.
- Some (but not all) EHL FIX concentrates permit patients to infuse much less frequently (e.g., once every 7-14 days) and still maintain FIX trough levels of ≥10%-20% 9,31,32,35 or infuse weekly or more frequently and achieve FIX trough levels of 20%, 30%, or potentially higher levels. The only caveat to this is that differences in extravascular distribution of FIX may be important in the protective effect of FIX.

Time of day dosing for EHL CFCs

- The longer the half-life of a product, the less critical the timing of infusions. This is particularly the case with some EHL FIX concentrates.

Recommendation 6.4.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. CB

6.5 | Prophylaxis with non- factor replacement therapy

Recommendation 6.5.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A without inhibitors, prophylaxis with emicizumab will prevent hemarthrosis, spontaneous, and breakthrough bleeding.
- REMARK: The WFH however notes that there are very little longterm data on patient outcomes with such an approach and recommends that such data be obtained. CB

Recommendation 6.6.1:

- For patients with moderate/severe hemophilia A or B, especially those who have experienced a life-threatening bleed (e.g., intracranial hemorrhage [ICH]), the WFH recommends prophylaxis with FVIII or FIX concentrates or with a non-factor therapy (e.g., emicizumab for hemophilia A) in order to prevent a recurrent life-threatening bleed. This is particularly important during the first 3-6 months following an ICH as the risk of recurrence is highest during this period.
- REMARK: As inhibitor development is associated with intense exposure as would occur in the setting of an ICH, such patients require good clinical monitoring of treatment response and frequent laboratory testing for inhibitors. CB

Recommendation 6.6.2:

- For patients with hemophilia and venous access difficulties that impede regular clotting factor concentrate infusions, the WFH recommends insertion of a central venous access device (CVAD) to facilitate prophylactic clotting factor concentrate infusions. Another currently available option is the use of emicizumab while in the future there may be other subcutaneous non-factor therapies that become available. CB

Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor

Recommendation 8.2.5:

- For patients with newly diagnosed hemophilia B, the WFH recommends regular inhibitor screening at least every 6-12 months, and then annually.

  REMARK: In general, more frequent inhibitor screening should be considered when recurrent bleeds or target joints occur despite adequate factor replacement.

  REMARK: Because inhibitor incidence is much lower in hemophilia B than in hemophilia A, experience and evidence are limited.

  REMARK: This recommendation places greater value on early inhibitor diagnosis to avoid uncontrolled bleeds and bleeding complications. The requirement for frequent blood draws was considered in relationship to the potential morbidity of uncontrolled or life-threatening bleeds. CB

Recommendation 8.2.6:

- For patients with hemophilia B who are treated with clotting factor concentrate for more than 5 consecutive days, the WFH suggests inhibitor screening within 4 weeks of the last infusion. CB

Recommendation 8.2.7:

- For patients with hemophilia B who fail to respond to adequate clotting factor replacement therapy or who have lower than expected factor recovery or half-life, the WFH suggests inhibitor screening. CB

Recommendation 8.2.8:

- For patients with hemophilia B who develop an allergic reaction to FIX therapy, including anaphylaxis or nephrotic syndrome, the WFH suggests inhibitor screening to determine if an inhibitor is present. CB

Recommendation 8.2.9:

- For patients with severe hemophilia B who undergo major surgery, the WFH suggests preoperative inhibitor screening. CB

8.3 | Hemophilia A and FVIII inhibitors

Recommendation 8.3.1:

- For patients with hemophilia A and FVIII inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends that treatment be based on whether the inhibitor is low-responding or high-responding. CB

Recommendation 8.3.2:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who have acute bleeds, the WFH recommends FVIII concentrate for those with low-responding inhibitors, and a

bypassing agent (recombinant factor VIIa [rFVIIa] or activated prothrombin complex concentrate [aPCC]) for those with high-responding inhibitors.

- REMARK: In those receiving non-factor therapy for prophylaxis (e.g., emicizumab), the WFH prefers rFVIIa over aPCC because of the risk of thrombotic microangiopathy when aPCC is used with emicizumab.
- REMARK: In patients receiving emicizumab who receive FVIII concentrate, the WFH recommends bovine reagent chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI) and pulmonary embolism. CB

Recommendation 8.3.3:

- For patients with hemophilia A and low-responding inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends a FVIIIcontaining product or, if the hemostatic response is poor, the WFH recommends rFVIIa or aPCC. For those receiving emicizumab prophylaxis who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism.
- REMARK: The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. CB

Recommendation 8.3.4:

- For patients with hemophilia A and high-responding FVIII inhibitors receiving emicizumab who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of arterial thromboembolism, e.g., acute non-STEMI and pulmonary embolism.
- REMARK: The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. CB

Recommendation 8.3.5:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who receive emicizumab, the WFH recommends bovine chromogenic assays (bovine FX in kit reagent) to monitor inhibitor levels.

Recommendation 8.3.6:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis, adverse reactions, and thrombotic microangiopathy.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. CB

Recommendation 8.3.7:

- As emicizumab is used to prevent, but not treat, acute bleeds in patients with hemophilia A and inhibitors, the WFH recommends clotting factor replacement therapy for acute bleeds. CB

Recommendation 8.3.8:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH recommends clotting factor replacement therapy including FVIII for those with low-responding inhibitors; the WFH prefers rFVIIa over aPCC for those with high-responding FVIII inhibitors due to the risk of thrombotic microangiopathy.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. CB

Recommendation 8.3.9:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC, because of the risk of thrombotic microangiopathy.
- REMARK: The WFH suggests following black box warnings for emicizumab and maintaining vigilance as new evidence develops.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. Thrombotic risks may last for up to 6 months during which plasma levels of emicizumab may persist. CB

8.4 | Hemophilia B and FIX inhibitors

Genetic and environmental risk factors

- FIX inhibitors are almost exclusively seen in patients with severe hemophilia B and very rarely in the milder forms. 67
- Inhibitors in patients with severe hemophilia B are rare and occur most commonly in those with null variants, in which no endogenous clotting factor is produced, in most cases due to large deletion, frame-shift, and nonsense variants. 67,68 There is no known ancestral predilection to inhibitor development in hemophilia B.
- Inhibitor formation in hemophilia B is not thought to be related to type of FIX CFC, and it has been reported in those receiving plasma-derived and recombinant FIX CFCs alike.

Inhibitor incidence

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B occurs infrequently, with a cumulative incidence of up to 5%. 69,70
- The development of an FIX inhibitor is considered the most serious complication in patients with hemophilia B, 9 due not only to loss of response to FIX replacement, but also to the associated risks of anaphylaxis and nephrotic syndrome. 67
- Inhibitor detection in hemophilia B is similar to that in hemophilia A, with most inhibitors occurring after a median of 9-11 exposures, and before 20 exposures, typically before 2 years of age. 18

- Treatment strategies for FIX inhibitors are similar to those for FVIII inhibitors; specifically, they focus on controlling hemostasis and eradicating the inhibitor.
- It is recommended that because of the severity of complications, patients with hemophilia B should be followed closely and screened for inhibitors every 6-12 months after initiating CFC replacement therapy, and annually thereafter.

Disease burden

Anaphylaxis to FIX

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B is overall associated with a similar disease burden as in hemophilia A but may also be associated with allergic reaction to FIX CFCs. Anaphylaxis occurs in 50% of hemophilia B patients with inhibitors, 20 and more frequently in those with null mutations. Such reactions may be the first symptom of FIX inhibitor development. 67
- Newly diagnosed severe hemophilia B patients, particularly those with a family history of severe hemophilia B with inhibitors and/ or with genetic variants predisposing to inhibitor development, should be treated in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions for the initial 10-20 exposures to FIX CFCs, with emergency equipment available to treat anaphylaxis. 67 Reactions may also occur later but may be less severe. 20,71

Recommendation 8.4.1:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for an inhibitor to FIX, as an allergic reaction may be the first sign of inhibitor development. CB

Recommendation 8.4.2:

- For patients with hemophilia B and a family history of inhibitors or risk factors for inhibitor development, the WFH recommends monitoring initial infusions in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.3:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for nephrotic syndrome, as it is more common in FIX inhibitor patients with allergic reactions to FIX. CB

Recommendation 8.4.4:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction/ anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends rFVIIa to treat acute bleeds but is against use of aPCC as it contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction.

  REMARK: For patients with hemophilia B and inhibitors and allergic reaction to FIX therapy, the WFH indicates there are insufficient data to recommend desensitization by small, repeated doses of FIX, intravenously or subcutaneously, and recognizes that in some, this approach may worsen an allergic reaction or cause anaphylaxis. If undertaken, FIX desensitization should be performed with caution and under close supervision by experts only. CB

Recommendation 8.4.5:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends bypass therapy with rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.6:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends treatment based on whether the inhibitor is low-responding or high-responding and whether there is a history of allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.7:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors, the WFH recommends use of a FIX-containing product to treat acute bleeds, as long as there is no allergic reaction to FIX. CB

Recommendation 8.4.8:

- For patients with hemophilia B and high-responding FIX inhibitors, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to treat acute bleeds, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Conventional hemostatic bypassing agents

- Alternative hemostatic agents for prevention of spontaneous or traumatic bleeds (prophylaxis) in hemophilia B inhibitor patients include rFVIIa, or, in the absence of an allergic/anaphylactic reaction to FIX, aPCC. 34,47,60,72,73
- Bypass agent prophylaxis in inhibitor patients is not as effective nor as convenient as standard factor prophylaxis is in patients without inhibitors. 72
- For hemostasis, bypass agent therapy with rFVIIa constitutes the standard approach. In general, aPCC may increase risk of anaphylaxis because of FIX content and should be avoided in those with hemophilia B inhibitors (see above). Both agents are effective in treating 90% of musculoskeletal bleeds and can be used in major and minor prophylaxis. 34,72 (See Table 8-5 .)
- As there are no reliable laboratory assays to monitor bypass agent therapy, careful monitoring of hemoglobin levels, blood loss, wound healing, and clinical response to treatment is advised, including patient-reported outcomes and subjective patient feedback.

Recommendation 8.4.9:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who use bypass agent therapy, the WFH recommends clinical monitoring and consideration for laboratory monitoring with thrombin generation and other coagulation tests, although more data are needed to recommend the latter. CB

Recommendation 8.4.10:

- For patients with hemophilia B and inhibitors, the WFH is unable to make a recommendation on the use of immune tolerance induction, as experience with ITI in hemophilia B is limited.

  REMARK : In patients with hemophilia B and inhibitors in whom ITI is attempted, high-dose factor replacement protocols should be followed similar to what is recommended for hemophilia A, with strong consideration for the use of immunosuppression. It should be noted the risk of nephrotic syndrome may increase with high-dose ITI. CB

Recommendation 8.4.11:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH has no preference for type of FIX products, but recommends more frequent dosing due to the short FIX half-life. CB

Recommendation 8.4.12:

- For patients with hemophilia B and FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH recommends rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.13:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction to FIX who undergo surgery, the WFH prefers rFVIIa over aPCC as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.14:

For patients with hemophilia B and inhibitors who undergo surgery or an invasive procedure, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis or consumptive coagulopathy. CB

Rayment R et al., 2020 [6].

British Society for Haematology (BSH)

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B.

Zielsetzung/Fragestellung

Guidelines for prophylactic treatment of children and adults with severe haemophilia A (SHA) were produced by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) in 2010, summarising the high-level, evidence-based studies of prophylaxis in boys and advising on the role of prophylaxis in adults with SHA.1 This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It addresses the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Behandlung im vorliegenden AWG, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Keine Angaben über das Gremium über die Angabe der Autorenschaft hinaus.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst, die Informationen sind auf Nachfrage verfügbar. Es liegt keine Angaben vor, wie mit Interessenkonflikten umgegangen wurden.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz.
- Form der Konsensusprozesse nicht dargelegt.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched on 10.9.18 from 2009 onwards: MEDLINE (OvidSP, 1946 to present), Embase (OvidSP, 1974 to present), The Cochrane Library (CDSR Reviews & Protocols, CENTRAL, 2018, Issue 9 & 8 respectively), PubMed (epublications ahead of print only), Transfusion Evidence Library

LoE und GoR

- Entsprechend GRADE

Empfehlungen

Primary prophylaxis

The bleeding phenotype and clinical outcomes can mostly be predicted from the level of factor VIII (FVII) or factor IX (FIX). Without prophylaxis, nearly all men with SHA (<1 iu/ dl) and most of those with moderate haemophilia A (MHA) who have levels between 1 and 3 iu/dl will have at least one target joint and some degree of disability due to joint bleeds.8,9 For those with MHA, a measured FVIII of 1–2 iu/ dl has been associated with the highest risk of bleeding: median (interquartile range [IQR]) 2.9 (1.4–7.2) joint bleeds per year, despite prophylaxis in 40% compared to 1.4 (0. 5–3.4) for those with a level of 3–5 iu/dl.10 In the UK, adults with MHA (with a level <3 iu/dl) have very similar Haemophilia Joint Health Score (HJHS) to those with SH of the same age.11 However, children with MHA have a worse HJHS than those with SHA, irrespective of whether they are taking prophylaxis, suggesting a discrepancy in the approach to the care of these two groups.11 As detailed previously, there is clear evidence for the use of primary, secondary and tertiary prophylaxis in SHA but little for MHA, although one randomised controlled trial (RCT) did include boys with both SHA and a level of 0– 2 iu/dl.3 However, current evidence suggests that those with a level <4 iu/dl develop significant joint damage and should be considered for primary prophylaxis. Clinically, SHA and severe haemophilia B (SHB) are considered indistinguishable although some studies suggest that SHB might be associated with less severe outcomes.12 Nonetheless, there are insufficient data to be able to treat this cohort differently to those with SHA and a similar approach to initiation and monitoring of prophylaxis is recommended.

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dl. Grade 2CProphylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

Choice of product

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C
- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C
- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

Emicizumab

- Emicizumab may be offered to a PWSHA aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII
- Due to the limited data available for children aged <2 years, both for SHA with and without inhibitors, caution is advised when considering emicizumab in this age-group
- Counselling should be provided before changing treatment and consideration given to individual lifestyle, particularly with regard to high impact activity.
- In PWSHA and a past history of an inhibitor consideration should be given to continuing intermittent exposure to FVIII to maintain tolerance.
- National Guidance should be followed in the prescribing and monitoring of PWSHA using emicizumab prophylaxis and all adverse events should be reported to a national registry.

How to start prophylaxis in children

There are different approaches to commencing prophylaxis in young children. It may be started at the standard full dose, that is, 20–40 u/kg on alternate days and tailored to prevent bleeding. Alternatively, it may be introduced at a reduced frequency, building up to the full dose as soon as possible or based on bleeding phenotype. The latter approach may avoid the need for a CVAD, but there is likely to be suboptimal protection against bleeding, which could have consequences in terms of long-term joint health.45 Indeed, allowing joint bleeds to occur whilst using an incremental approach to primary prophylaxis, permitting up to two bleeds per joint in a 3-month period before intensification, has been shown to result in osteochondral changes on MRI at a median age of 88 years, demonstrating inadequate protection against joint damage.6 The multidisciplinary team (MDT) should support the introduction of prophylaxis in a CWH. Play therapy can be used to prepare, teach and distract the child, reducing difficulties around venous access.46 Psychologists should support the families to address emotional and behavioural issues and anxieties, which might affect both delivery of prophylaxis and the family's quality of life.47 Whether prophylaxis is administered through peripheral or central veins is dependent on the ease of venous access, the child and family. However, before inserting a CVAD, the risk of infection and thrombosis should be weighed against the relative ease of venous access.48 Younger age and use of external CVAD are associated with higher rates of infections.49

Recommendations

- Prophylaxis that is commenced at a reduced frequency should be escalated to full prophylaxis as soon as possible and immediately in the presence of any breakthrough haemarthrosis. Grade 1C
- When introducing a child to prophylaxis the psychosocial needs and social circumstances of the child and his family/carers should be addressed and supported by the haemophilia MDT. Grade 2C
- The route of administration should be agreed with the parent/guardian, according to ease of venous access, the child's compliance, technical abilities and social circumstances. Grade 2C

Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis – pharmacokinetics

The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C

Holstein K et al., 2020 [2].

Ständige Kommission Hämophilie (Haemophilia board) of Germany, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH)

Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A

Fragestellung

Develop a practical guidance document with recommendations and precautions for the use of Emicizumab in patients with haemophilia A (PWHAs).

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wurde sie ergänzend aufgenommen.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; teilweise erfüllt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz, Bewertung der Evidenz nicht spezifiziert;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren mittels Delphi dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, last updated on October 16, 2019, according to PRISMA guidelines

LoE / GoR

- Recommendations and level of agreement via Delphi survey

Empfehlungen

General Aspects

Emicizumab is Licensed for Prophylactic Treatment in Patients with Severe Haemophilia A with and without Inhibitors of all Ages

- The decision to use Emicizumab as a prophylactic approach in PWHAs has to be made on an individual basis, considering the individual situation of the patient (e.g.,patients with persistent FVIII inhibitors, venous access, bleeding phenotype) and risk factors.
- There is limited experience concerning the use of Emicizumab in PWHAs after successful immune tolerance induction (ITI) in PUPs, small children, particularly newborns, children <2 years and elderly patients >65 years of age.
- After a loading dose of Emicizumab of 3 mg/kg subcutaneous (sc) per week for 4 weeks, a maintenance dose of 1.5mg/kg sc once weekly (qw), 3 mg/kg sc once every 2 weeks (q2w) or 6mg/kg sc once every 4 weeks (q4w) is approved.[4,5,9]
- The choice of the dosing regimen can be based on clinical criteria, patient's preference and vial size.

Management of breakthrough bleeds and surgery	5.	Each patient should have an emergency stock of FVIII or bypassing agents at home for treatment of breakthrough bleeds	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	6.	Bleeding treatment in PWHA with or without inhibitors should be administered in relevant bleeds or significant injury	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	7.	Not all non-severe bleeds need to be treated in patients receiving Emicizumab prophylaxis.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	8.	For PWHA without inhibitors, clinically relevant breakthrough bleeds should be treated with FVIII	100% agreement
	9.	For PWHA *and inhibitors*, rFVIIa should be first-line treatment for clinically relevant breakthrough bleeds. The use of aPCC in doses > 100 U/kg for more than 24 hours was associated with a risk of thrombotic/TMA events.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	10.	For surgery in PWHA without inhibitors, the necessity, dose and duration of FVIII replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
	11.	For surgery in PWHA *with inhibitors*, first-line additional haemostatic treatment is rFVIIa. The need for additional treatment, dose and duration of rFVIIa replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
Immune tolerance induction (ITI)	12.	In case of newly developed FVIII-inhibitors, ITI should be considered	100% agreement
	13.	ITI protocols combining FVIII to induce immune tolerance and Emicizumab for prophylaxis have only been used in case series, therefore no recommendation concerning indication, dose and duration of ITI combined with Emicizumab prophylaxis can be made.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Previously untreated patients (PUPs)	14.	Emicizumab is licensed for all age groups; however, licensure for children is based on limited data. The decision to use Emicizumab in small children, especially PUPs, has to be made on an individual base.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Elderly patients	15.	There are no general concerns to use Emicizumab in elderly patients with HA. Individual risk factors and comorbidities must be taken into account	100% agreement

Abbreviations: aPCC, activated prothrombin complex concentrate; FVIII, factorVIII;PWHA, patients with haemophilia A; TMA, thrombotic microangiopathy. a'Strong agreement' and 'agreement' are summarized as 'agreement'.

Anmerkung: Empfehlung 6, 8 und 10 adressiert Patientinnen und Patienten ohn FVIII Inhibitoren.

Referenzen in der Leitlinie:

4 Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumabprophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017;377(09): 809–818

5 Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumabprophylaxis in patients who have hemophiliaA without inhibitors. N Engl J Med 2018;379(09):811–822

9 Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics ofemicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, nonrandomised phase 3 study. Lancet Haematol 2019;6(06):e295–e305

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2024) am 18.04.2024

#	Suchfrage
1	[mh "hemophilia a"] OR [mh "hemophilia b"]
2	h*mophili*:ti,ab,kw
3	(((F OR FACTOR) NEXT (8 OR VIII)) OR FVIII):ti,ab,kw
4	((factor NEXT (IX OR 9)) OR F9 OR (F-IX)):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Apr 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 18.04.2024

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh] OR Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(("factor VIII"[tiab] OR "factor 8"[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab])
4	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR ((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of

#	Suchfrage
	science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 18.04.2024

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh] OR Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(("factor VIII"[tiab] OR "factor 8"[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab])
4	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2019/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.04.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Hart DP, Matino D, Astermark J, Dolan G, d'Oiron R, Hermans C, et al.** International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B. Ther Adv Hematol 2022;13:20406207221085202.
2. **Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al.** Practical guidance of the GTH Haemophilia Board on the use of emicizumab in patients with haemophilia A. Hamostaseologie 2020;40(5):561-571.
3. **Muniz RL, Camelo RM, Araújo MS, Barbosa MM, Guerra AA, Acurcio FA, et al.** Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Hematol 2023;16(12):1087-1097.
4. **Olasupo OO, Lowe MS, Krishan A, Collins P, Iorio A, Matino D.** Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(8):Cd014201. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014201.
5. **Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, Ansel D, Bhatt M, Matino D.** Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2024(2):Cd014544. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014544.pub2.
6. **Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al.** Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol 2020;190(5):684-695.
7. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1-158.
8. **Tice JA, Walton S, Herce-Hagiwara B, Fahim SM, Moradi A, Sarker J, et al.** Gene therapy for hemophilia B and an update on gene therapy for hemophilia A: effectiveness and value; final evidence report [online]. Boston (USA): Institute for Clinical and Economic Review (ICER); 2022. [Zugriff: 23.01.2024]. URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/ICER_Hemophilia_Final_Report_12222022.pdf.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-087

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
Sachverständige	
Datum	28. Mai 2024

Indikation
Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit • schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder • schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> ***Hämophilie A*** Standard bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII Aktivität < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren ist die Prophylaxe von Blutungen mit - FVIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit oder - Emicizumab. ***Hämophilie B*** Standard bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor IX Aktivität < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ist die Prophylaxe von Blutungen mit - FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertzeit. Die Gentherapie halten wir zum jetzigen Zeitpunkt sowohl bei der Hämophilie A als auch bei der Hämophilie B (noch) nicht für eine Standardtherapie. <u>Fragestellung</u>

Der Standard hat sich seit unseren letzten Stellungnahmen aus dem Jahr 2023 zu diesen Fragestellungen nicht geändert.

Stand des Wissens

Hämophilie A

Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1, 2].

Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Ohne Therapie sind auch lebensbedrohliche Blutungen intrazerebral und in kritischen Organen möglich.

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte, rekombinante FVIII-Präparate und der monoklonale Antikörper Emicizumab zur Verfügung. Bei Plasma-basierten FVIII-Präparaten gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von $\geq$90% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Mit der prophylaktischen Faktor VIII-Gabe in einer individuell angepassten Dosis sind heute Blutungsraten von einer Blutung/Jahr oder weniger realisierbar.

In den letzten Jahren wurden in Deutschland verschiedene FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit eingeführt. Die chemischen Modifikationen sind unterschiedlich. Dazu gehören:

- Pegylierung
- einkettiges Polypeptid
- Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin.

Eine weitere Innovation war die Einführung von Emicizumab [5, 6]. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Durch Emicizumab ist auch eine subkutane Applikation im Unterschied zur bisher sonst erforderlichen intravenösen Applikation der Therapeutika möglich.

Durch die neuen Präparate kann das Prophylaxe-Intervall auf bis zu 1 Woche bei intravenöser Gabe halbwertszeitverlängerter Faktor VIII-Präparate und auf bis zu 4 Wochen bei subkutaner Gabe von Emicizumab verlängert werden.

Im Juni 2022 wurde Valoctocogen Roxaparvovec von der EMA für die EU zugelassen [7]. Valoctocogen Roxaparvovec wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). Ausgedehnte Erfahrungen in der breiten Versorgung liegen derzeit für Valoctocogen Roxaparvovec noch nicht vor.

Hämophilie B

Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1]. Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten.

Auch die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten – Reduktion der Applikationsnotwendigkeit auf etwa 1mal alle 14 Tage durch halbwertzeitverlängerte Faktor IX Präparate (s.u.) - infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die halbwertzeitverlängerten FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [8], Eftrenonacog alfa [9, 10] und Nonacog beta pegol [11, 12].

Ein neuer Ansatz ist die langfristige Steigerung der endogenen FIX-Produktion durch gentherapeutische Ansätze. Zugelassen für die EU und in Deutschland eingeführt sind die beiden, vektorbasierten Gentherapeutika Etranacogen Dezaparvovec [13] und Fidanacogen Elaparvovec [14].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-

Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf

2. Deutsches Hämophilieregister. https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms_tabcounter=3
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435
5. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1511769
6. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550
7. Ozelo M, Mahlangu J, Pasi KJ et al.: Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med 386:1013-1025, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2113708
8. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion ®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: 10.1007/s40265-016-0679-8
9. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074
10. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-02-335596.
11. Collins PW, Young G, Knobe K et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-05-573055
12. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.030
13. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M et al.: Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med 388:706-718, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2211644
14. Frenzel et al., ASH Congress 2023: Paper: Characterizing a Cohort of Patients with Hemophilia B Treated with Fidanacogene Elaparvovec from the Phase 3 Benegene-2 Study Who Returned to Factor IX Prophylaxis (confex.com)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Studienrecherche zum Auftrag: 2023-AbD-010 (Marstacimab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	2. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
1 Sachverhalt 5
2 Informationsbeschaffung 5
3 Ergebnisse 5
4 Zusammenfassung 25
Referenzen 26
Studienregisterrecherchen 27

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche 6
Tabelle 2: Ergebnisse der relevanten Studien 19

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Annualized bleeding rate
AE	Adverse event
APCC	Activated prothrombin complex concentrate
ATIII	Antithrombin III
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
haemA	Hämophilie A
haemB	Hämophilie B
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry
PGIC-H	Patient Global Impression of Change - Hemophilia
QW	Wöchentlich
rFVIIa	Recombinant activated FVII
SC	Subkutan
TEAE	Treatment-emergent Adverse Events

1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff **Marstacimab (PF-06741086)** durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf die Behandlung der Hämophilie A und B.

2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical trials in the European Union (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Die Recherche wurde am 27.11.2023 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt. Nachträglich wurde noch eine Publikation [1] über die Handsuche identifiziert.

Die Recherche ergab 16 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Die identifizierten Studieneinträge aus der Studienregisterrecherche einschließlich der zugehörigen Publikationen wurden hinsichtlich Population und Intervention auf Relevanz geprüft. Es werden insgesamt 5 Studien (7 Referenzen) als relevant bewertet. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist im Kapitel Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Registerrecherchen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den identifizierten Studieneinträgen. Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

In Tabelle 2 sind Ergebnisse aus den entsprechenden Publikationen der relevanten Studien dargestellt.

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
B7841002 [6]. *[NCT02974855/ EudraCT Nummer 2016-001885-27]* A Multicenter, Open-label, Multiple Ascending Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmaco-kinetics, Pharmacodynamics, And Efficacy Of Subcutaneous Or Intravenous PF-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia *Status: Completed [03.12.2018]*	Studiendesign Phase 1b/2, open-label, multiple ascending dose clinical study Beobachtungsdauer: 113 days Ort: Chile, Croatia, Poland, South Africa, Switzerland, United States	N = 27 Einschlusskriterien • Males ≥ 18 and <65 years of age • Severe hemophilia A or B (Factor VIII or Factor IX activity ≤ 1%), including patients with inhibitors to Factor VIII or Factor IX with a positive inhibitor test result who receive a bypass agent • Episodic (on-demand) treatment regimen prior to screening • At least 6 acute bleeding episodes during the 6-month period prior to screening Ausschlusskriterien • Females	Intervention: • 300 mg SC QW Non-Inhibitor (N=7) • 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor (N=6) • 450 mg SC QW Non-Inhibitor (N=6) • 300 mg SC QW Inhibitor (N=7) Kontrolle: Keine Kontrolle	Primärer Endpunkt: • Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) • Abnormal laboratory findings • Vital signs • Frequency, severity and causal relationship of infusion and injection site reactions Weitere Endpunkte: • Bleeding episodes	Studienbeginn: 08.03.2017 Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt: 03.12.2018 Studienende: 03.08.2018	*Ja [2]*

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		• Known coronary artery, thrombotic, or ischemic disease • ATIII, Protein C, or Protein S deficiency, Factor V Leiden, Prothrombin 20210 mutation, or other known prothrombotic condition • Currently receiving treatment for acute bleeding episodes with APCC and cannot substitute treatment with rFVIIa • Regular, concomitant therapy with immune-modulating drugs				
B7841003 [5]. *[NCT03363321/ EudraCT Nummer 2017-001255-31]* A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the	Studiendesign Phase 2 open-label, non-Randomized, extension Study with 2 de novo Cohorts Beobachtungsdauer:	N = 20 N = 18 participated in Study B7841002 [6] Einschlusskriterien	Intervention: • 300 mg SC • 150 mg SC Kontrolle: Keine Kontrolle	Primärer Endpunkt: • Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs)	Studienbeginn: 30.05.2018 Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt: 05.08.2020	*Ja [1]*

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
Long-Term Safety, Tolerability and Efficacy of Subcutaneous PF-06741086 in Subjects With Severe Hemophilia *Status: Completed [27.07.2021]*	365 days (treatment period) + 1 month follow up Ort: Brazil, Chile, Croatia, Poland, South Africa, Switzerland, United States	Personen die nicht innerhalb von 30 Tagen von B7841002 übergingen • Males ≥ 18 and <65 years of age • Severe hemophilia A or B (Factor VIII or Factor IX activity ≤ 1%) De-novo subjects • Adolescent males ≥12 to <18 years of age • Episodic (on-demand) treatment regimen prior to screening • At least 6 acute bleeding episodes during the 6-month period prior to screening • Subjects enrolled as Factor VIII or Factor IX inhibitor patients must have a positive inhibitor test result and must receive a bypass agent		• Abnormal laboratory findings • Vital signs • Frequency, severity and causal relationship of infusion and injection site reactions Weitere Endpunkte: • Bleeding episodes • Rescue therapy for treatment of breakthrough bleeding episodes	Studienende: 05.08.2020	

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		as primary treatment for bleeding episodes. <u>Ausschlusskriterien</u> • Females • Known coronary artery, thrombotic, or ischemic disease • Currently receiving treatment for acute bleeding episodes with APCC and cannot substitute treatment with rFVIIa • Regular, concomitant therapy with immune-modulating drugs • ATIII, Protein C, or Protein S deficiency, Factor V Leiden, Prothrombin 20210 mutation, or other known prothrombotic condition				

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
BASIS (B7841005) [7]. *[NCT03938792 / EudraCT Nummer 2018-003660-31]* An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-	Studiendesign Phase 3, open label, one way Cross-Over Prevention study with 1 Arm. Beobachtungsdauer: 12 month treatment period Ort: Bulgaria, Canada, China, Croatia, France, Hong Kong, India, Italy, Japan, Korea, Republic of, Mexico, Oman, Russian Federation, Saudi Arabia, Serbia, South Africa, Spain, Taiwan, Turkey, United States	N = 173 Einschlusskriterien • Male, aged 12 Years to 74 Years • Severe hemophilia A or moderately severe to severe hemophilia B; minimum weight of 35 kg at screening. Non-Inhibitor Cohort • No detectable or documented history of inhibitors • Participants on FVIII/FIX routine prophylaxis who are willing to continue to receive routine prophylaxis treatment with FVIII/FIX replacement during the Observational Phase. • Participants with on-demand treatment regimen with ≥6 acute bleeding episodes	Intervention: 300 milligrams(mg) subcutaneous (sc) loading dose followed by 150 mg sq once weekly (qw). 300 mg sc qw is prescribed for participants who meet dose escalation criteria. Kontrolle: six-month Observational Phase (before Marstacimab) with standard-of-care	Primärer Endpunkt: • Treated bleeding events • Thrombotic events • intravascular coagulation/ consumption coagulopathy • Adverse events Weitere Endpunkte: • (target) joint bleeds • Spontaneous bleeds • Total bleeds • Hemophilia Joint Health Score (HJHS) • Haemophilia Adult Quality of Life Questionnaire (Haem-A-QoL)	Studienbeginn: 09.03.2020 Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt: 27.09.2024 Geplantes Studienende: 27.09.2024	Nein

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
06741086 Prophylaxis *Aktiv, nicht rekrutierend* *[Letztes Update] 05.12.2023*		(spontaneous or traumatic) that required coagulation factor infusion during the 6 months period prior to enrollment. Inhibitor Cohort: • Documentation of current high titer inhibitor (≥5 BU/mL) or current low titer inhibitor (<5 BU/mL) refractory to FVIII or FIX replacement and with FVIII or FIX recovery <60% of expected within previous 6 months prior to enrolment into the Observational Phase • Hemophilia A participants with on-demand treatment regimen with ≥6 bleeding episodes or hemophilia B participants with ≥4		• Hemophilia Adult/Pediatric Activities List (HAL/pedHAL) • PGIC-H • EQ-5D-5L		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		bleeding episodes necessitating treatment with bypass factor during the 6 months prior to Enrollment <u>Ausschlusskriterien</u> • Previous or current treatment for and/or history of coronary artery diseases, venous or arterial thrombosis or ischemic disease. • Known hemostatic defect other than hemophilia A or B. • Current routine prophy-laxis with bypassing agent or non-coagu-lation non-factor-replacement therapy, or any previous treatment with a gene therapy product for treatment of haemophilia.				

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		• Regular, concomitant therapy with immune-modulatory drugs (immune tolerance induction or prophylaxis with FVIII or FIX replacement)				
B7841007 [4]. *[NCT05145127/ CTIS(EU) 2022-500470-33-00]* An open-label extension study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of Marstacimab prophylaxis in severe (coagulation factor activity <1%) hemophilia A participants with or without inhibitors or	Studiendesign open-label extension study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of marstacimab in participants who did not require "Early Termination" from the Phase 3 Study B7841005. Beobachtungsdauer: 12 month treatment period Ort:	N = 145 (geplant) Einschlusskriterien • Minimum Body weight of 35 kg • successfully completed participation in study B7841005 (no "Early Termination") Ausschlusskriterien • Previous or current treatment for or history of coronary artery disease, venous or arterial thrombosis (CTCAE Grade >3), or ischemic disease (except	Intervention: 300 milligrams(mg) subcutaneous (sc) loading dose followed by 150 mg sq once weekly (qw). 300 mg sc qw is prescribed for participants who meet dose escalation criteria. Kontrolle: Keine Kontrolle	Primärer Endpunkt: • Adverse events • Thrombotic events • thrombotic microangiopathy • intravascular coagulation/ consumption coagulopathy Weitere Endpunkte: • Bleeding episodes • Factor product consumption • (target) joint bleeds	Studienbeginn: 17.11.2021 Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt: 31.07.2030 Geplantes Studienende: 31.07.2030	Nein

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
moderately severe to severe hemophilia B participants (coagulation factor Activity ≤2%) with or without inhibitors *Aktiv, rekrutierend* *[Letztes Update] 08.09.2023*	Bulgaria, Canada, China, Croatia, France, Hong Kong, India, Italy, Japan, Korea, Republic of, Mexico, Oman, Russian Federation, Saudi Arabia, Serbia, South Africa, Spain, Taiwan, Turkey, United States	catherter-associated thrombosis) • Ongoing or planned use of immune tolerance induction or prophylaxis with FVIII or FIX replacement during the study • Regular, concomitant therapy with immune-modulatory drugs		• Spontaneous bleeds • Total bleeds • Hemophilia Joint Health Score (HJHS) • Haemophilia Adult Quality of Life Questionnaire (Haem-A-QoL)		
BASIS KIDS (B7841008) [3]. *[NCT05611801 / EudraCT Nummer 2018-003660-31]* BASIS KIDS: An open-label study in pediatric (<18 years of age), severe hemophilia A participants (coagulation factor activity <1%) with or	Studiendesign Phase 3 open-label uncontrolled Beobachtungsdauer: 14 months; 1 month Screening period, 12 months treatment period, and 1 month follow-up period Ort: Argentina, Australia, Brazil, Canada, China, Germany, India, Israel,	N = 100 (geplant) Einschlusskriterien • Male • Age 12 to 17 years: at least 25 kgs at time of consent. • Age 6 to 11 years: at least 19 kgs at time of consent. • Age 1 to 5 years: weight is to be determined. • Diagnosis of severe hemophilia A or	Intervention: • Marstacimab (weekly subcutaneous injections) Kontrolle: Keine Kontrolle	Primärer Endpunkt: • Treated bleeding events • Thrombotic events • thrombotic microangiopathy • Injection site reactions • intravascular coagulation/ consumption coagulopathy	Studienbeginn: 09.12.2022 Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt: 10.09.2028 Studienende (geplant): 10.09.2028	Nein

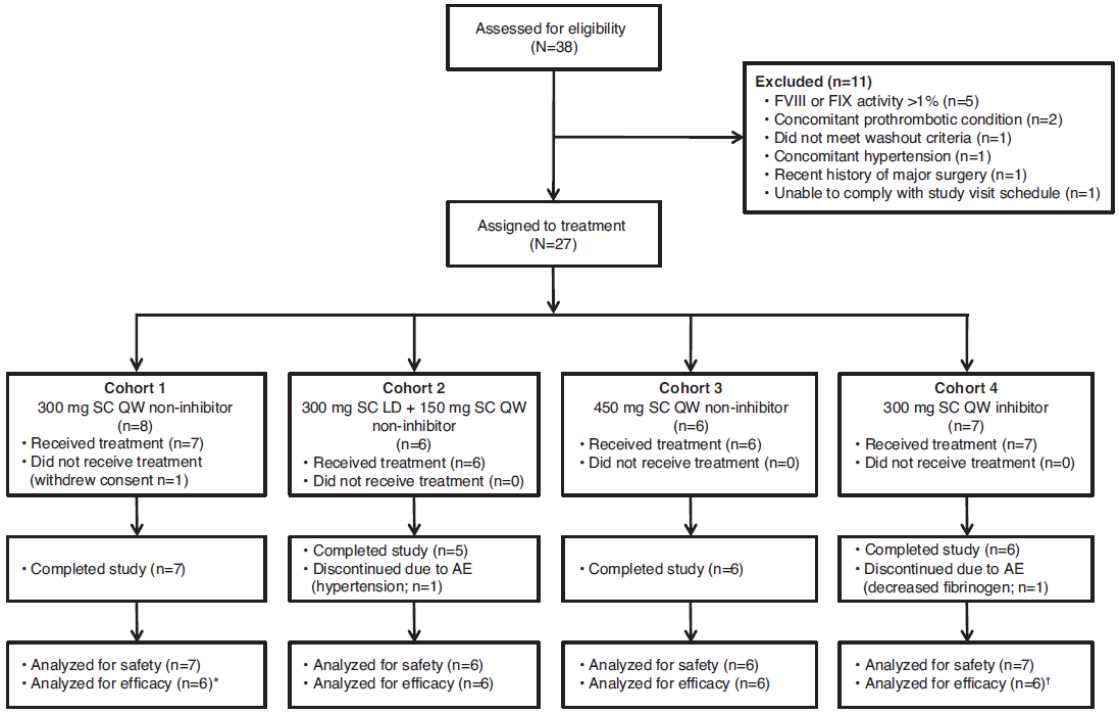
Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
without inhibitors or moderately severe to severe hemophilia B participants (coagulation factor activity =2%) with or without inhibitors comparing 12 months of historical standard treatment to marstacimab prophylaxis *Status: Recruiting [*05.12.2023*]*	Japan, Korea, Republic of, Saudi Arabia, South Africa, Taiwan, Turkey, United States	moderately severe to severe hemophilia B. Non-Inhibitor Cohort • No current detectable inhibitor and no documented history of inhibitors in the 5 years prior to consent • At least 50 exposure days to FVIII/FIX replacement products • At least 80% compliant with a stable routine prophylaxis regimen with FVIII/FIX replacement products, for at least 12 months prior to consent Inhibitor Cohort • Documentation of current high titer inhibitor (≥5 BU/mL); or current low titer inhibitor (<5 BU/mL) refractory to FVIII or FIX		• Adverse events <u>Weitere Endpunkte:</u> • (target) joint bleeds • Spontaneous bleeds • Total bleeds • Hemophilia Joint Health Score (HJHS) • Haemophilia Adult Quality of Life Questionnaire (Haem-A-QoL) • Hemophilia Pediatric Activities List (pedHAL) • PGIC-H • EQ-5D-Y		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		replacement and with FVIII or FIX recovery <60% of expected within previous 12 months prior to the time of consent • Hemophilia A participants with on-demand treatment regimen with ≥12 bleeding episodes or hemophilia B participants with on-demand treatment regimen with ≥8 bleeding episodes (spontaneous or traumatic) necessitating treatment with bypass factor in the 12 months prior to informed consent • On an on-demand bypass treatment regimen during the 12				

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		months prior to informed consent <u>Ausschlusskriterien</u> • Known coronary artery, thrombotic, or ischemic disease, including congenital or acquired thrombophilic disease such as Anti-thrombin III, Factor V Leiden mutation, prothrombin 20210 mutation, protein C activity, protein S activity and antiphospholipid syndrome. • Known hemostatic defect other than hemophilia A or B • Abnormal hematology, renal or hepatic function laboratory results at screening • Current routine prophylaxis with				

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		bypassing agent, non-coagulation non-factor replacement therapy, or any previous treatment with a gene therapy product for treatment of hemophilia • Ongoing or planned use of ITI, or prophylaxis with FVIII or FIX replacement at any time after initiation of treatment with study intervention				

Tabelle 2: Ergebnisse der relevanten Studien

Publikation[1)]	Ergebnis[2)]
Mahlangu JN et al., 2022 [2]. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia *NCT02974855*	• Of 38 patients screened, 27 were enrolled (Figure 2). One participant enrolled in the 300-mg cohort withdrew consent before treatment. Among 26 treated participants, 24 (92.3%) completed the study and two (7.7%) discontinued because of adverse events. All seven participants in the 300-mg inhibitor cohort had haemophilia A. One 450-mg cohort participant had a dose reduction to 300 mg following multiple injection site reactions; this participant was analysed in the 450-mg cohort. Participants were male; most were aged 18–44 years (Table 1). Three participants had haemophilia B. Most participants had target joints (n = 24/26) and had haemophilic arthropathy (n = 22/26).  • Annualized bleeding rate: The per-protocol population (n = 24) excluded one participant (300-mg cohort) because of treatment interruption longer than 30 days owing to appendicitis and another (300-mg with inhibitors) for treatment

Publikation[1)]	Ergebnis[2)]

duration less than 30 days. Compared with the external on-demand control group, mean (80% CI) ABR (negative binomial model) was significantly lower in the on-study pooled dose cohorts [2.67 (1.83, 3.89) vs 27.62 (24.63, 30.98); ratio (80% CI): 0.10 (0.07 to 0.14); p < 0.0001]. This reduction was significant for each dose cohort (all p ≤ 0.0005; Table 3), with respective ABRs ranging from 0.72 to 4.20. Mean (80% CI) ABR (negative binomial model) also decreased significantly from 18.83 (17.10, 20.74) pretreatment to 2.67 (1.79, 3.97) on-study [ratio (80% CI): 0.14 (0.09, 0.22), p < 0.0001]. This reduction was significant for each dose cohort (all p ≤ 0.0154; Table 3).

TABLE 3 Summary of on-study treatment *versus* external on-demand control group and pretreatment annualised bleeding rates

	Mean (80% CI) annualised bleeding rate[a]			
Marstacimab dose	On-study	External on-demand control group[b]	Ratio (80% CI)	*p* value
300-mg cohort[c]	4.20 (2.23, 7.89)		0.15 (0.08, 0.29)	0.0002
300-mg/150-mg cohort	1.47 (0.56, 3.90)		0.05 (0.02, 0.14)	0.0001
450-mg cohort	4.17 (2.21, 7.87)		0.15 (0.08, 0.29)	0.0002
300-mg with inhibitors cohort			0.03 (0.01, 0.10)	0.0005
Total	2.67 (1.83, 3.89)	27.62 (24.63, 30.98)	0.10 (0.07, 0.14)	<0.0001

	Mean (80% CI) annualised bleeding rate[a]			
Marstacimab dose	Pretreatment	On-study[b]	Ratio (80% CI)	*p* value
300-mg cohort[c]	23.00 (19.70, 26.85)	4.19 (2.72, 6.45)	0.18 (0.11, 0.31)	0.0001
300-mg/150-mg cohort	14.67 (13.91, 15.47)	1.45 (0.67, 3.15)	0.10 (0.04, 0.22)	0.0002
450-mg cohort	20.33 (15.76, 26.23)	4.17 (1.99, 8.74)	0.20 (0.09, 0.47)	0.0154
300-mg with inhibitors cohort	17.33 (15.95, 18.83)	0.73 (0.23, 2.29)	0.04 (0.01, 0.14)	0.0005
Total	18.83 (17.10, 20.74)	2.67 (1.79, 3.97)	0.14 (0.09, 0.22)	<0.0001

Abbreviation: CI, confidence interval.

[a]Analysed using a negative binomial model.

[b]The external on-demand control group consisted of 65 participants who received on-demand treatment with moroctocog alfa or nonacog alfa in previous studies.[3,19,20]

[c]One participant excluded because of treatment interruption of more than 30 days owing to appendicitis.

Publikation[1)]	Ergebnis[2)]
	• Safety: Fifty-six adverse events were reported in 21 (80.8%) participants (Table); most were grade 1 or 2 in severity; most common were injection site pain, injection site swelling and hypertension. Four (15.4%) participants experienced a serious adverse event (appendicitis, physical assault, cholelithiasis and tooth socket haemorrhage); none were treatment-related. No thrombotic events occurred. One participant in the 300-mg/ 150-mg cohort discontinued because of onset of hypertension (considered treatment-related and met prespecified criteria for dose-limiting toxicity).

Publikation[1)]	Ergebnis[2)]

TABLE 2 Summary of treatment-emergent adverse events

Parameter	Marstacimab dose				
	300-mg cohort (n = 7)	300-mg/150-mg cohort (n = 6)	450-mg cohort (n = 6)	300-mg with inhibitors cohort (n = 7)	Total (N = 26)
Overview of treatment-emergent adverse events, n (%)					
Any adverse event	7 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	4 (57.1)	21 (80.8)
Serious adverse event	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (15.4)
Treatment-related adverse event	4 (57.1)	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (42.9)	14 (53.8)
Dose reduction owing to adverse event	0	0	1 (16.7)[a]	0	1 (3.8)
Study discontinuation owing to adverse event	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (7.7)
Adverse events in >5% of patients overall, n (%)					
Injection site pain	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (11.5)
Injection site swelling	0	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (11.5)
Hypertension	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (11.5)
Injection site bruising	2 (28.6)	0	0	0	2 (7.7)
Fatigue	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)
Injection site induration	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)
Troponin I increased	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	2 (7.7)
Arthralgia	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	2 (7.7)
Prothrombin time prolonged	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (7.7)
Periodontitis	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (7.7)
Influenza	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (7.7)
Headache	0	0	2 (33.3)	0	2 (7.7)

[a]One patient had a dose reduction from 450 mg to 300 mg owing to multiple episodes of injection site reactions; the patient was analysed in the 450-mg cohort.

Publikation[1)]	Ergebnis[2)]
Mahlangu JN et al., 2022 [1]. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results *NCT03363321*	• Of 24 individuals screened, 20 were enrolled. Of these, 18 were participants from the previous study and two were de novo adult participants with severe haemA with inhibitors. In total, 10 were assigned to the 300-mg/150-mg cohorts and 10 were assigned to the 300-mg cohorts • Annualised bleeding rates: The efficacy attained in the 3-month parent study12 was maintained over the duration of the present study, irrespective of weekly maintenance dose (150 or 300 mg), the presence of inhibitors, and whether the participant had haemA or haemB. As shown in Table 3, across all treatment cohorts, the mean on-study ABR ranged from 0 to 3.6 bleeding episodes/participant/year (median ranged from 0 to 2.5), compared with a mean pre-treatment ABR of 14.0 to 22.0 bleeding episodes/participant/year (median ranged from 14.0 to 20.0). The overall mean on-study ABRs for the 300-mg and 300-mg/ 150-mg dose groups were 1.5 and 2.7 bleeding episodes/participant/year respectively. Nine out of 18 participants who completed the study had no bleeding events.

TABLE 3 Summary of pre-study versus on-study annualised bleeding rates

	Marstacimab dose group						
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 6		
Study phase	300 mg → 300 mg without inhibitors (n = 5)	300-mg loading + 150 mg → 300-mg loading + 150 mg without inhibitors (n = 4)	450 mg → 300-mg loading + 150 mg without inhibitors (n = 4)	300 mg → 300 mg with inhibitors (n = 5)	De novo 300-mg loading + 150 mg with inhibitors (n = 2)	Total 300 mg (n = 10)	Total 300-mg loading + 150 mg (n = 10)
Pre-treatment[a] ABR, mean (SD)	22.0 (7.9)	14.0 (1.6)	22.0 (13.6)	18.4 (1.7)	15.0 (4.2	20.2 (5.7)	17.4 (9.0)
Median (range)	20.0 (12.0–30.0)	14.0 (12.0–16.0)	17.0 (12.0–42.0)	18.0 (16.0–20.0)	15.0 (12.0–18.0)	19.0 (12.0–30.0)	15.0 (12.0–42.0)
On-study ABR, mean (SD)	3.0 (2.8)	3.6 (7.2)	1.9 (1.5)	0	2.5 (3.5)	1.5 (2.4)	2.7 (4.5)
Median (range)	2.0 (0–6.0)	0 (0–14.4)	2.1 (0–3.5)	0 (0–0)	2.5 (0–5.0)	0 (0–6.0)	1.0 (0–14.4)

Abbreviations: ABR, annualised bleeding rate (bleeding episodes/participant/year); SD, standard deviation.
[a]Pre-treatment summarised data up to 6 months prior to participation in the long-term study for de novo participants, and up to 6 months prior to participation in the prior phase Ib/II short-term multiple ascending dose study for rollover participants.

• Adverse Events

Publikation[1)]	Ergebnis[2)]

TABLE 2 Summary of treatment-emergent adverse events

Parameter	Marstacimab dose group						
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 6		
	300 mg → 300 mg without inhibitors (*n* = 5)	300-mg loading + 150 mg → 300-mg loading + 150 mg without inhibitors (*n* = 4)	450 mg → 300-mg loading + 150 mg without inhibitors (*n* = 4)	300 mg → 300 mg with inhibitors (*n* = 5)	De novo 300-mg loading + 150 mg with inhibitors (*n* = 2)	Total 300 mg (*n* = 10)	Total 300-mg loading + 150 mg (*n* = 10)
Participants with any AE, *n* (%)[a]	5 (100.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	7 (70.0)	7 (70.0)
Participants with SAEs, *n* (%)	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (10.0)	0
Participants with TRAEs, *n* (%)	2 (40.0)	0	0	0	1 (50.0)	2 (20.0)	1 (10.0)
Injection site haematoma	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (10.0)	0
Injection site reaction, *n* (%)	1 (20.0)	0	0	0	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
Participants with serious TRAEs, *n* (%)	0	0	0	0	0	0	0
AEs in >5% of participants overall, *n* (%)							
Haemarthrosis	2 (40.0)	1 (25.0)	0	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)
Injection site reaction	1 (20.0)	0	0	0	1 (50)	1 (10.0)	1 (10.0)
Arthralgia	1 (20.0)	0	0	0	1 (50)	1 (10.0)	1 (10.0)
Haematoma	0	1 (0.25.0)	1 (25.0)	0	0	0	2 (20.0)

Abbreviations: AE, adverse event; SAE, serious AE; TRAE, treatment-related AE.
[a]Each adverse event at the preferred term level in each treatment group was counted once.

1) Informationen zu Studiendesign, Dauer, Ort, zu relevanten Ein- und Ausschlusskriterien, zur Intervention (einschließlich Dosierung), zu den primären und weiteren Endpunkten sowie zum zeitlichen Ablauf und möglichen geplanten Datenauswertung finden sich in Tabelle 1.
2) Finaler Datenschnitt

4 Zusammenfassung

Es wurden insgesamt 5 Studien identifiziert. Darunter befinden sich 1 Phase 1b/2 Dosisfindungsstudie, 2 Phase 3 Studien, sowie 2 Extensionsstudien für die Phase 1b/2 Studie sowie eine der Phase 3 Studien.

Die Phase 1b/2 Dosisfindungsstudie ist abgeschlossen und die Ergebnisse sind in einer Publikation veröffentlicht (siehe Tabelle 2). Eingeschlossen waren Personen mit schwerer Hämophilie A oder B mit oder ohne Inhibitoren, die mindestens 6 akute Blutungsereignisse in den 6 Monaten vor dem Screening erlitten. In mehreren Kohorten wurden Marstacimab in unterschiedlichen Dosierungen angewendet. Zur Bewertung der Wirksamkeit wurde dabei in der Publikation eine externe Kontrollgruppe bestehend aus 65 Personen herangezogen, die in früheren Studien Moroctocog Alfa oder Nonacog Alfa nach Bedarf erhielten. In die ebenfalls abgeschlossenen Extensionsstudie konnten neben den Phase 1b/2 Personen auch noch weitere, unvorbehandelte Personen mit Hämophilie eingeschlossen werden. Nur 2 unvorbehandelte Personen wurden so rekrutiert. Als Intervention war entweder 300 mg SC Marstacimab oder 300 mg SC gefolgt von 150 mg SC Marstacimab vorgesehen. Die unkontrollierten Ergebnisse sind ebenfalls in einer Publikation veröffentlicht (siehe Tabelle 2).

Die Phase 3 Studie BASIS ist noch laufend, jedoch nicht mehr rekrutierend mit geplantem Studienende bzw. der Auswertung des primären Endpunkts am 27.09.2024. Insgesamt wurden 173 männliche Personen im Alter von 12 bis 74 Jahren mit schwerer Hämophilie A und mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B, jeweils mit oder ohne Inhibitoren für Faktor VIII (FVIII) oder Faktor IX (FIX), eingeschlossen. Die Personen wiesen zudem eine einer definierten Anzahl an Blutungsereignissen vor Studieneinschluss auf. Es handelt sich um eine offene cross-over Studie mit einem Behandlungsarm, in der eine 6-monatige Beobachtungsphase mit Standardbehandlung vor Intervention mit Marstacimab für den Vergleich herangezogen wurde. Publikationen zur Studie liegen noch nicht vor. Auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2023 wurden jedoch vorläufige Ergebnisse von BASIS präsentiert. Für alle Personen, die die Studie BASIS erfolgreich abschließen ist der Übergang eine offene Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit vorgesehen. Es liegen noch keine Ergebnisse und vor und das geplante Studienende ist der 31.07.2030.

Eine weitere offene, unkontrollierte Phase 3 Studie (BASIS-KIDS) untersucht Marstacimab bei Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren mit schwere Hämophilie A oder mittelschwere bis schwere Hämophilie B, jeweils mit oder ohne Inhibitoren. Die Studie ist noch rekrutierend und es liegen keine Ergebnisse vor (geplantes Studienende 10.09.2028).

Referenzen

1. **Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, et al.** Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: phase II study results. Br J Haematol 2023;200(2):240-248.
2. **Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, Malan DR, Salek SZ, Wang M, et al.** A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. Br J Haematol 2023;200(2):229-239.
3. **Pfizer.** A clinical trial of study medicine (marstacimab) in pediatric patients with hemophilia A or hemophilia B [online]. NCT05611801. Last update 01.11.2023. [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801.
4. **Pfizer.** Open-label extension study of marstacimab in hemophilia participants with or without inhibitors [online]. NCT05145127. Last update: 08.09.2023. [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145127.
5. **Pfizer.** PF-06741086 long-term treatment in severe hemophilia [online]. NCT03363321. Last update: 27.07.2021. [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363321.
6. **Pfizer.** PF-06741086 multiple dose study in severe hemophilia [online]. NCT02974855. Last update: 04.12.2019. [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974855.
7. **Pfizer.** Study of the efficacy and safety PF-06741086 in adult and teenage participants with severe hemophilia a or moderately severe to severe hemophilia B [online]. NCT03938792. Last update: 27.10.2023. [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792.

Studienregisterrecherchen

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration am 27.11.2023, N=13

URL: https://www.cochranelibrary.com

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie:

#	Suchfrage
1	marstacimab OR pf 06741086 OR pf 6741086 OR pf06741086 OR pf6741086 OR pf-06741086 OR pf-6741086
2	#1 in Trials

ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health am 27.11.2023 N=8

URL: https://clinicaltrials.gov

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie: marstacimab OR pf 06741086 OR pf 6741086 OR pf06741086 OR pf6741086 OR pf-06741086 OR pf-6741086

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO) am 27.11.2023, N=16

URL: https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx

Suchoberfläche: Basic Search

Suchstrategie: marstacimab OR pf 06741086 OR pf 6741086 OR pf06741086 OR pf6741086 OR pf-06741086 OR pf-6741086

International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC) am 27.11.2023, N=0

URL: http://www.isrctn.com

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie: marstacimab OR pf 06741086 OR pf 6741086 OR pf06741086 OR pf6741086 OR pf-06741086 OR pf-6741086

EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union (ARCHIV) am 27.11.2023, N=3

URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie: marstacimab OR "pf 06741086" OR "pf 6741086" OR pf06741086 OR pf6741086 OR pf-06741086 OR pf-6741086

Clinical Trials Information System (CTIS), der Europäischen Union am 27.11.2023, N=0

URL: https://euclinicaltrials.eu/home

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: marstacimab OR "pf 06741086" OR "pf 6741086" OR pf06741086 OR pf6741086 OR pf-06741086 OR pf-6741086

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 27.11.2023, N=19, keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert

URL: https://www.drks.de

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie: marstacimab, pf06741086, pf6741086, haemophilia, hemophilia