

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V

Marstacimab (Hymravzi®)

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4 B

*Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten
ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht
von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B
(angeborener Faktor FIX-Mangel, $FIX < 1\%$) ohne
Faktor FIX-Inhibitoren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	11
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	75
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	75
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	80
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	82
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	82

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	82
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	83
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	83
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	84
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	84
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	86
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	86
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	87
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	87
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	88
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	88
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	90
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	90
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	91
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	92
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	94
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	95
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	97
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	97
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	105
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.1	Tod jeglicher Ursache – weitere Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.3.2	Blutungsereignisse – weitere Untersuchungen.....	109
4.3.2.3.3.3	FIX-Ersatztherapie– weitere Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.3.4	Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.5	Körperliche Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen.....	131
4.3.2.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	143
4.3.2.3.3.7	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	151
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	168
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	172
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	172
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	172
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	173
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	187
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	188
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	188

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	188
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	188
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	188
4.6 Referenzliste.....	190
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	197
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	202
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	205
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	206
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	215
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	233

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab	20
Tabelle 4-3: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden.....	22
Tabelle 4-4: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 4-5: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	32
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab	33
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab	35
Tabelle 4-8: Patientencharakteristika - weitere Untersuchungen mit Marstacimab	44
Tabelle 4-9: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	46
Tabelle 4-10: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte...	58
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	81
Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	81
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	84
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	84
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	85
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	85
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	85
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	88
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	88
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien aus weiteren Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – Studien aus weiteren Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien aus weiteren Untersuchungen.....	99

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	107
Tabelle 4-45: Behandlungsdauer in Tagen für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Tod jeglicher Ursache – weitere Untersuchungen ...	108
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tod jeglicher Ursache in weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Blutungsereignisse – weitere Untersuchungen	109
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutungsereignisse in weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-50: Beobachtungsdauer in Tagen für annualisierte Blutungsraten für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population - weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-51: Beobachtungsdauer in Tagen für Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-52: Ergebnisse für annualisierte Blutungsraten für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zu Tag 180 zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zu Tag 360 zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-55: Operationalisierung von FIX-Ersatztherapie– weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FIX-Ersatztherapie in weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-57: Beobachtungsdauer in Tagen für FIX-Ersatztherapie für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-58: Ergebnisse für annualisierte Infusionsrate für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Annualisierter FIX-Verbrauch für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	122

Tabelle 4-60: Operationalisierung der Endpunkte zum Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Gesundheitszustand in weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-62: Beobachtungsdauer in Tagen für die Endpunkte zum Gesundheitszustand für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-64: Ergebnisse für EQ-5D VAS für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-65: Ergebnisse für EQ-5D VAS für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) - weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-66: Ergebnisse für EQ-5D VAS: Veränderung zu <i>Baseline</i> für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für PGIC-H für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population - weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-68: Ergebnisse für PGIC-H für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-69: Ergebnisse für PGIC-H für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-70: Ergebnisse für PGIC-H für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen	130
Tabelle 4-71: Operationalisierung der Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit in weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-73: Beobachtungsdauer in Tagen für die Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für HJHS (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	136

Tabelle 4-75: Ergebnisse für HJHS (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-76: Ergebnisse für HJHS (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen	137
Tabelle 4-77: Ergebnisse für HJHS (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i> für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen	137
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für HAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-79: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-80: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-81: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i> für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen	140
Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für pedHAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen	140
Tabelle 4-83: Ergebnisse für pedHAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen	141
Tabelle 4-84: Ergebnisse für pedHAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-85: Ergebnisse für pedHAL (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i> für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen	145
Tabelle 4-88: Beobachtungsdauer in Tagen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen	146

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für Haem-A-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Haem-A-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Haem-A-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Haem-A-QoL (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i> für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) - weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für Haemo-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Haemo-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Haemo-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Haemo-QoL (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i> für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) - weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	151
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-99: Beobachtungsdauer in Tagen für Verträglichkeit für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (6 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population (BASIS) – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (12 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen	158

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Jegliche UE/ Häufigkeit $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit $\geq 1\%$) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (6 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population – weitere Untersuchungen	161
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Jegliche UE/ Häufigkeit $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit $\geq 1\%$) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (12 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Schwere UE/ Häufigkeit $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Events und Häufigkeit $\geq 1\%$) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab (6 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population – weitere Untersuchungen.....	165
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Schwere UE / Häufigkeit $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Events und Häufigkeit $\geq 1\%$) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (12 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All- Safety-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen.....	165
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Schwerwiegende UE/ Häufigkeit $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Events und Häufigkeit $\geq 1\%$) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (6 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety- Population – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Schwerwiegende UE/ Häufigkeit $\geq 5\%$ oder ≥ 10 Events und Häufigkeit $\geq 1\%$) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (12 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All- Safety-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-108 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	169
Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie BASIS	170
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für traumatische Blutungen für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-111: Liste der eingeschlossenen Studien	172
Tabelle 4-112: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	176
Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	187
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BASIS.....	216
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie BASIS.....	234

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 4-3: Übersicht über das Studiendesign der Studie BASIS	103
Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie BASIS	231
Abbildung 4-5 Patientenfluss der Studie BASIS (Patienten mit Hämophilie B).....	232

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate (Annualized Bleeding Rate)
AE	Adverse Event
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AIR	Annualisierte Infusionsrate
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
dl	Deziliter
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EuroQoL	European Quality of Life

Abkürzung	Bedeutung
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX
FVIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII, aktivierter Faktor VII
FVIII	Blutgerinnungsfaktor FVIII, Faktor VIII
FXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor X, aktivierter Faktor X
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLM	Generalisiertes lineares Modell
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
Haemo-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents
HAL	Haemophilia Activities List, Version 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HL	Hodges-Lehmann
HLIQ	Hemophilia Life Impacts Questionnaire
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG1	Immunoglobulin gamma-1 with lambda light chains, IgG1 lambda
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	Intention to treat
I.E.	Internationale Einheit
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
k. A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LSKS	Liegen/ Sitzen/ Knien/ Stehen
LS-Mean	Mittelwert nach Methode der kleinsten Quadrate (Least Squares Mean)
LTFU	Langzeit-Follow-up (Long-Term-Follow-up)
m ²	Quadratmeter
MAR	Missing At Random

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Einheitlich und international verbindliches Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale bedeutsame Differenz (Minimal Important Difference)
mg	Milligramm
mITT	modified Intention to treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl an Studienteilnehmern
n	Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis
n. b.	Nicht berechnet
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
n. d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PCC	Prothrombinkomplexkonzentrat (Prothrombin Complex Concentrate)
pedHAL	pediatric Hemophilia Activities List
PGIC-H	Patient Global Impression of Change – Hemophilia
PT	Preferred Term (nach MedDRA)
Q1	Quartil 1
Q3	Quartil 3
QW	1-mal wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SC	Subkutan (Subcutaneous)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TF	Gewebefaktor (Tissue Factor)
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Transformed Scale Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	Weltverband der Hämophilie (World Federation of Hemophilia)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Marstacimab (Hypavzi®) wird angewendet zur Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Blutgerinnungsfaktor IX [Faktor IX, FIX]-Mangel, FIX < 1 %) ohne FIX-Inhibitoren.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 B ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der schweren Hämophilie B durch Marstacimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg und ohne FIX-Inhibitoren.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Marstacimab gemäß den Angaben in der Fachinformation. Diese empfiehlt eine initiale Ladedosis von 300 Milligramm (mg) subkutan (*Subcutaneous*, SC), gefolgt von einer wöchentlichen Erhaltungsdosis von 150 mg subkutan. Alternativ kann bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 Kilogramm (kg) nach Ermessen des Arztes eine wöchentliche Dosis von 300 mg SC verabreicht werden.

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2024-B-087) vom 12. Juni 2024 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend wird im vorliegenden Modul 4B der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt: Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der besten verfügbaren Evidenz und anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Marstacimab wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche erfolgte in den Literaturdatenbanken Excerpta Medica Database (EMBASE), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) und *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Zudem wurde eine Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-

CTR, www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) *Search-Portal* der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO; <https://trialsearch.who.int/>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt. Des Weiteren wurde das Suchportal der europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*; EMA; <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und die Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) durchsucht.

Es konnte im Rahmen dieser Suche keine randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*, RCT) im vorliegenden Anwendungsgebiet für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab identifiziert werden. Eine Suche nach weiteren Untersuchungen wurde durchgeführt, wobei drei weitere Untersuchungen identifiziert werden konnten. Da nur die Daten der pivotalen Zulassungsstudie BASIS einen Vergleich gegenüber der zVT erlauben, liefert diese die beste verfügbare Evidenz für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien (RCT und weitere Untersuchungen) gemäß der Fragestellung wurden die in Tabelle 4-1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention	Therapie mit Marstacimab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Marstacimab	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparaten	Keine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten	Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (1)
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: • Mortalität, • Morbidität, • Lebensqualität, • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO des G-BA (2) Verträglichkeit zur Schadensabwägung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht-interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	≥ 6 Monate	< 6 Monate	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet
7	Publikationstyp^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich
a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in Abschnitt 4.3.1.3 operationalisiert. b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung				

Für die Auswahl relevanter weiterer Untersuchungen wurden die in Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention	Therapie mit Marstacimab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Marstacimab	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf die Vergleichstherapie vorgenommen.
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: • Mortalität, • Morbidität, • Lebensqualität, • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO des G-BA (2) Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf einen bestimmten Studientyp vorgenommen
6	Studiendauer	≥ 6 Monate	< 6 Monate	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	Publikationstyp ^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich
a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 operationalisiert. b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; VerfO: Verfahrensordnung				

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

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Marstacimab im zugelassenen Anwendungsgebiet wird auf Basis eines intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleichs (nachfolgend kurz als intra-individueller Vergleich bezeichnet) von Studiendaten der pivotalen Studie BASIS (B7841005) bewertet. Dieser Vergleich wurde bereits im Zulassungsprozess der EMA für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Studien erfolgte anhand der Kriterien des *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design* (TREND)-Statements in Anhang 4-E. Ergänzend werden Daten der Langzeitstudie B7841007 dargestellt, in die die Patienten nach der Behandlung im Rahmen der Studie BASIS übergehen.

Die in der folgenden Beschreibung betrachteten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung sowie auf den aktuellsten verfügbaren Datenschnitt vom 17. April 2023, der von der EMA angefordert wurde.

Für die Endpunkte werden die in Tabelle 4-3 angegebenen Analysen dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden

Endpunkt	Binär	Verlaufs- beobachtungen	Zähl- daten
Blutungsereignisse			
○ Blutungen (ABR):			
- Gesamtblutungen (behandelt/unbehandelt)			●
- Behandelte Blutungen			●
- Unbehandelte Blutungen			●
- Spontane Blutungen			●
- Traumatische Blutungen			●
- Gewebeblutungen			●
○ Gelenkblutungen (ABR):			
- Gelenkblutungen			●
- Zielgelenkblutungen			●
○ Weitere			
- Patienten ohne Blutungen	●	○	
- Patienten ohne Zielgelenke	●	○	
FIX-Ersatztherapie			
○ Annualisierte Infusionsrate (AIR)			●
Gesundheitszustand	●	○	
○ EQ-5D VAS			
○ PGIC-H			
Körperliche Funktionsfähigkeit	●	○	
○ HJHS			
○ HAL/pedHAL			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	●	○	
○ Haem-A-QoL/Haemo-QoL			
Verträglichkeit	●		
●: Hauptanalyse. ○: Supportive Analyse. ABR: Annualisierte Blutungsrate; AIR: Annualisierte Infusionsrate; AIR: Annualisierte Infusionsrate; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i>; HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i>; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>			

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant. Sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Marstacimab gegenüber einer Routineprophylaxe zeigen klinisch relevante Ergebnisse und sind aus Sicht von Pfizer Pharma GmbH geeignet einen Zusatznutzen mit der Aussagekraft eines Anhaltspunktes abzuleiten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Marstacimab erfolgte anhand von Studiendaten der pivotalen, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-III Studie BASIS. Die Studie besteht aus einer 6-monatigen Beobachtungsphase, in welcher die Patienten ihre verschriebene Routinebehandlung (Prophylaxetherapie oder *On-Demand*-Behandlung mit Gerinnungsfaktoren bzw. *Bypass*-Therapien) erhalten, gefolgt von einer aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab über einen Zeitraum von 12 Monaten. Dieses Studiendesign ermöglicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intra-individuellen Vergleich von Marstacimab gegenüber einer Standardtherapie mit Gerinnungsfaktoren für Patienten mit Hämophilie B durchzuführen.

Die Studie BASIS ist eine internationale multizentrische Studie. Über 50 % der Studienteilnehmer der relevanten Kohorte stammen aus Europa oder Nordamerika und die Mehrheit der Patienten (56,9 %) sind kaukasischer/weißer Abstammung. Hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika entsprechen die Studien dem deutschen Versorgungskontext.

Zur Ableitung des Zusatznutzens können die Ergebnisse aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen werden.

Tabelle 4-4: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Tod jeglicher Ursache	Darstellung im Rahmen der UE	Kein Zusatznutzen
Morbidität		
Blutungsereignisse		Kein Zusatznutzen
ABR Gesamtblutungen	Adjustierte ABR: 5,15 [2,73; 9,72]; 3,84 [1,95; 7,57] Rate Ratio: 1,34 [0,53; 3,39]; p = 0,536	
Detaillierte Darstellung der Blutungsereignisse:		
ABR behandelte Blutungen	Adjustierte ABR: 4,60 [2,30; 9,19]; 3,27 [1,56; 6,84] Rate Ratio: 1,41 [0,51; 3,88]; p = 0,507	
ABR unbehandelte Blutungen	Adjustierte ABR: 0,53 [0,19; 1,49]; 0,57 [0,18; 1,82] Rate Ratio: 0,93 [0,20; 4,37]; p = 0,923	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
ABR spontane Blutungen	Adjustierte ABR: 2,88 [1,50; 5,51]; 2,92 [1,47; 5,78] Rate Ratio: 0,99 [0,38; 2,54]; p = 0,977	
ABR traumatische Blutungen	Adjustierte ABR: 2,21 [0,88; 5,57]; 0,93 [0,31; 2,77] Rate Ratio: 2,39 [0,57; 10,03]; p = 0,233	
ABR Gewebeblutungen	Adjustierte ABR: 1,49 [0,69; 3,25]; 1,26 [0,52; 3,03] Rate Ratio: 1,19 [0,37; 3,84]; p = 0,775	
ABR Gelenkblutungen	Adjustierte ABR: 3,78 [2,03; 7,01]; 2,70 [1,37; 5,35] Rate Ratio: 1,40 [0,56; 3,51]; p = 0,477	
ABR Zielgelenkblutungen	Adjustierte ABR: 2,21 [0,81; 6,07]; 0,91 [0,28; 2,91] Rate Ratio: 2,43 [0,52; 11,33]; p = 0,259	
Patienten ohne Blutungen	9 (50,0); 7 (38,9) Risk Ratio: 1,29 [0,61; 2,70]; p = 0,506	
Patienten ohne Zielgelenke	15 (83,3); 17 (94,4) Risk Ratio: 0,88 [0,70; 1,12]; p = 0,297	
FIX-Ersatztherapie zur Bedarfsbehandlung von Blutungen		
Annualisierte Infusionsrate (AIR)	Adjustierte AIR: 6,32 [3,07; 13,01]; 4,84 [2,28; 10,19] Rate Ratio: 1,31 [0,46; 3,71]; p = 0,616	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	1 (5,6); 2 (11,1) Risk Ratio: 0,63 [0,05; 8,63]; p = 0,732	
PGIC-H	17 (94,4); 6 (33,3) Risk Ratio: 2,98 [1,42; 6,24]; p = 0,004	
Körperliche Funktionsfähigkeit		
Hemophilia Joint Health Score (HJHS)	0 (0,0); 1 (5,6) Risk Ratio: 0,33 [0,01; 7,68]; p = 0,492	
Haemophilia Activities List (HAL) bzw. pedHAL	3 (21,4); 0 (0,0) Risk Ratio: 5,27 [0,27; 103,17]; p = 0,274 1 (25,0); 0 (0,0) Risk Ratio: 3,00 [0,16; 57,36]; p = 0,466	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Haemophilia Quality of Life (Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL)	2 (14,3); 1 (7,1) Risk Ratio: 1,91 [0,19; 19,33]; p = 0,584 0 (0,0); 2 (50,0) Risk Ratio: 0,20 [0,01; 3,20]; p = 0,255	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Verträglichkeit		
UE jeglichen Schweregrades	14 (77,8); 7 (36,8)	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	1 (5,6); 1 (5,3)	
SUE	0 (0,0); 1 (5,3)	
UE, die zum Tod führten	0 (0,0); 0 (0,0)	
UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0,0); 0 (0,0)	
UE, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI		
UESI: COVID-19		
UE jeglichen Grades	3 (16,7); 1 (5,3)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Herzrhythmusstörungen		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Embolische und thromboembolische Ereignisse		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 1 (5,3)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 1 (5,3)	
UESI: Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
UESI: Hämorrhagien		
UE jeglichen Grades	4 (22,2); 1 (5,3)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Hepatische Störungen		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Überempfindlichkeit		
UE jeglichen Grades	1 (5,6); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Bluthochdruck		
UE jeglichen Grades	1 (5,6); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Reaktionen an der Einstichstelle		
UE jeglichen Grades	1 (5,6); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UE nach SOC und PT: Jegliche UE (Häufigkeit ≥ 10 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	4 (22,2); 4 (21,1)	
COVID-19 (PT)	3 (16,7); 1 (5,3)	
Pharyngitis (PT)	2 (11,1); 1 (5,3)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	3 (16,7); 1 (5,3)	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Kontusion (PT)	2 (11,1); 0 (0,0)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Kopfschmerzen (PT)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Gefäßerkrankungen		
Gefäßerkrankungen (SOC)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Untersuchungen		
Untersuchungen (SOC)	2 (11,1); 0 (0,0)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	2 (11,1); 0 (0,0)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	1 (5,6); 2 (10,5)	
UE nach SOC und PT: Schwere / Häufigkeit ≥ 10 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %		
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1 (5,6); 0 (0,0)	
Kopfschmerzen (PT)	1 (5,6); 0 (0,0)	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe <i>Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</i>	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0,0); 1 (5,3)	
Infektiöse Enterokolitis (PT)	0 (0,0); 1 (5,3)	
UE nach SOC und PT: SUE / Häufigkeit ≥ 5 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥1 %)		
Produktprobleme		
Produktprobleme (SOC)	0 (0,0); 1 (5,3)	
Verschluss eines Medizinprodukts (PT)	0 (0,0); 1 (5,3)	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; AIR: Annualisierte Infusionsrate; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; FIX: Faktor IX; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Morbidität

Blutungsergebnisse

Im Vergleich der 6-monatigen Beobachtungsphase (Routineprophylaxe) und der der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab zeigten sich bei der adjustierten annualisierten Blutungsrate (*Annualized Bleeding Rate*, ABR) der **Gesamtblutungsrate** kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch die Ergebnisse für die ABR der **behandelten Blutungen bzw. der unbehandelten Blutungen** sowie der **spontanen Blutungen** während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab waren gegenüber der Routineprophylaxe vergleichbar. Ebenso zeigte sich bei der adjustierten ABR der **traumatischen Blutungen**, der **Gelenkblutungen**, der **Gewebeblutungen** und der **Zielgelenkblutungen** kein statistisch signifikanter Unterschied.

Im Vergleich der Beobachtungsphase (Routineprophylaxe) mit der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab zeigte sich nach 6 Monaten bei der Anzahl an Patienten, die keine Blutungen zeigten sowie bei der Anzahl an Patienten, die keine Zielgelenke zeigten, kein statistisch signifikanter Unterschied.

FVIII-Ersatztherapie

Bei der annualisierten Infusionsrate (AIR) zeigten sich zwischen den Behandlungsrmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gesundheitszustand

European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS)

Nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte sich im EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung unter Routineprophylaxe.

Patient Global Impression of Change – Hemophilia (PGIC-H)

Nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte sich im PGIC-H ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe. 17 Patienten (94,4 %) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens einen Punkt gegenüber dem Ausgangswert, während 6 Patienten (33,3 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigten.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Die körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels des *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS) zeigte nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe.

Die körperliche Funktionsfähigkeit, gemessen mittels *Haemophilia Activities List*, Version 2 (HAL) bzw. *pediatric Haemophilia Activities List* (pedHAL), wies nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe auf.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Haemophilia Quality of Life (Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults [Haem-A-QoL] bzw. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents [Haemo-QoL])

Die Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie BASIS anhand des Haem-A-QoL (Erwachsene) bzw. des Haemo-QoL (Jugendliche) erhoben. Es liegen Vergleiche gegenüber *Baseline* vor. Insgesamt zeigten sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine relevanten Unterschiede zwischen der Beobachtungsphase unter der Routineprophylaxe und der aktiven Phase unter Marstacimab.

Verträglichkeit

Während der 6-monatigen Beobachtungsphase wurden unerwünschte Ereignisse (UE) im Rahmen von zwei Klinikbesuchen und drei Anrufen erhoben, in der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase im Rahmen von neun Klinikbesuchen und fünf Anrufen. Die Studienteilnehmer hatten deswegen während der Beobachtungsphase weniger Möglichkeiten UE zu melden, als während der Behandlungsphase. Dies erschwert eine sinnvolle Interpretation des Vergleichs von UE zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe. Es wird jeweils die deskriptive Anzahl an Patienten mit UE dargestellt. Die beobachteten UE waren primär nicht schwer und vorübergehend. Während des gesamten Beobachtungszeitraums kam es zu keinem

Todesfall und kein Patient hat die Studie aufgrund von UE verlassen. Insgesamt zeigt sich, dass Marstacimab eine gut verträgliche Therapie darstellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten mit schwerer Hämophilie B haben unbehandelt ein hohes Blutungsrisiko und müssen nach aktuellem Therapiestandard dauerhaft mit Prophylaxe-Produkten behandelt werden, um das Risiko für Blutungsereignisse zu minimieren. Die Belastung durch häufige intravenöse Infusionen spielt eine herausragende Rolle, da sie sich auf das tägliche Leben der Patienten auswirkt. Schmerzen während einer Infusion sind zum Beispiel ein häufiges Problem und können sich auf die Therapieadhärenz der Patienten auswirken. Zudem ist bei Hämophilie-Patienten bei der Wahl ihrer Behandlung vor allem eine möglichst geringe Anzahl an Injektionen wichtig. Außerdem müssen Aktivitäten rund um die Infusionen genau geplant werden und es muss sichergestellt sein, dass die FIX-Ersatzprodukte bei Bedarf schnell verfügbar sind. Zu beachten gilt, dass unzureichende präventive Maßnahmen oder eine inkonsequente Therapieadhärenz das Risiko für schlechte Langzeitergebnisse erhöhen, wie zum Beispiel Einblutungen in die Gelenke, welche sich zu Gelenkdeformationen weiterentwickeln können und körperliche Funktionen beeinträchtigen. Vor allem Jugendliche, die sich im Übergang zum Erwachsenwerden befinden, haben eher eine geringe Therapietreue und das obwohl gerade in dieser Phase des Lebens eine hohe Therapieadhärenz wichtig ist, um Folgeschäden zu vermeiden.

Marstacimab kann aufgrund der einmal wöchentlichen, fixen, gewichtsunabhängigen Dosis über einen vorgefüllten Pen die Behandlungslast für Hämophilie-Patienten verringern und die Therapieadhärenz verbessern. Insgesamt ist die Wirksamkeit von Marstacimab gleichwertig zu den vorherigen Routineprophylaxen, wobei der Gesamteindruck der Patienten über die Veränderung ihres Gesundheitszustands, gemessen mit der PGIC-H, unter Marstacimab besser bewertet wird als unter eine Routineprophylaxe. Des Weiteren handelt es sich bei Marstacimab um eine gut verträgliche Therapie. Die beobachteten UE unter Marstacimab waren primär nicht schwer und vorübergehend. Während des gesamten Beobachtungszeitraums traten keine thrombotischen oder embolischen Ereignissen und es traten keine Todesfälle auf.

In der Gesamtabwägung der verfügbaren Evidenz ergibt sich für die Therapie mit Marstacimab gegenüber der vom G-BA benannten zVT **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.**

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4B ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der Hämophilie B mit Marstacimab im Vergleich zur zVT bei jugendlichen Patienten¹ ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne aktuellen FIX-Hemmkörper.

Patientenpopulation

Marstacimab wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel, FIX < 1 %) ohne FIX Inhibitoren (3).

¹ Da von einer Hämophilie-Erkrankung fast ausschließlich Männer betroffen sind, wird in dem vorliegenden Dossier bei personenbezogenen Begriffen primär die maskuline Form verwendet. Dies soll nicht als Wertung verstanden werden; grundsätzlich ist im Sinne der Gleichbehandlung eine genderneutrale bzw. gendersensible Schreibweise zu bevorzugen.

Intervention

Die Intervention besteht aus einer initialen Ladedosis von 300 mg SC Marstacimab (PF-06741086), gefolgt von 150 mg SC 1-mal wöchentlich (QW), oder bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg nach Ermessen des Arztes 300 mg SC QW, entsprechend der Fachinformation (3).

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2024-B-087) (1) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend wird im vorliegenden Modul 4B der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt:

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

Die Pfizer Pharma GmbH folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	Tod jeglicher Ursache
Morbidität	Blutungsereignisse
	FIX-Ersatztherapie
	Gesundheitszustand
	Körperliche Funktionsfähigkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads • Schwere UE • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)
FIX: Faktor IX; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach RCT gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden kann, wird nach weiteren Untersuchungen gesucht und die beste verfügbare Evidenz dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Die Suche nach RCT für einen direkten Vergleich erfolgt mit den in Tabelle 4-6 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention	Therapie mit Marstacimab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Marstacimab	Gegenstand der Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
3	Vergleichs- therapie	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparaten	Keine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparaten	Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (1)
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: • Mortalität, • Morbidität, • Lebensqualität, • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO des G-BA (2) Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht-interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	≥ 6 Monate	< 6 Monate	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet
7	Publikationstyp^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in Abschnitt 4.3.1.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung

Sollte im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der systematischen Registerrecherche nach einer direkt vergleichenden RCT generell keine RCT für Marstacimab identifiziert werden können, erfolgt eine Suche nach weiteren Untersuchungen.

Bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab wird im Wesentlichen entsprechend der oben für die Suche nach RCT dargestellten Methodik vorgegangen. Der Unterschied zu den oben dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien betrifft die Wahl der Vergleichstherapie sowie des Studientyps: Hier sollen keine Einschränkungen erfolgen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention	Therapie mit Marstacimab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Marstacimab	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf die Vergleichstherapie vorgenommen.
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: • Mortalität, • Morbidität, • Lebensqualität, • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO des G-BA (2) Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf einen bestimmten Studientyp vorgenommen
6	Studiendauer	≥ 6 Monate	< 6 Monate	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	Publikationstyp^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich
a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 operationalisiert. b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; VerfO: Verfahrensordnung				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wird eine umfassende, systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Marstacimab im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Marstacimab im Anwendungsgebiet Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener F IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne FIX-Inhibitoren erfolgte am 22. November 2024 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die Suchstrategie wird nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung erfolgt nicht. Zudem wurde keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps in Form eines Filters vorgenommen. Für die Identifikation der relevanten Publikationen werden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. In die Suche werden englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Sollten über die bibliografische Literaturrecherche keine RCT zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden, wird eine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Suche erfolgt analog der systematischen Recherche nach RCT. Hierzu werden die Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche entsprechend Tabelle 4-7 angepasst. Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie und des Studientyps. Alle anderen dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien werden unverändert übernommen.

Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A1 und Anhang 4-A4. Die Ergebnisse der Suche nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben, die Ergebnisse der Suche nach weiteren Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.1.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel->

informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche in Studienregistern nach RCT des zu bewertenden Arzneimittels erfolgt in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- ICTRP Search Portal der WHO (<https://trialsearch.who.int/>)
- EU-CTR (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)

Die Suchstrategien werden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche werden nicht vorgenommen.

Sollten über die Suche in Studienregistern keine RCT zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden, wird in den zuvor beschriebenen Studienregistern eine Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab durchgeführt.

Darüber hinaus erfolgt in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab:

- Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/>)

- AMIce (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>)

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B1 bzw. Anhang 4-B4 dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien werden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche nach RCT in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben, die Ergebnisse der Suche nach weiteren Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.1.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es erfolgt eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab.

Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, Orphan Drug-Status und Verfahrensstand vorgenommen. Es wird eine generelle Suche mit dem Suchbegriff „Marstacimab“ über das Suchfeld auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-6, Tabelle 4-7) bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C1 bzw. Anhang 4-C4 dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 bzw. Anhang 4-D4 dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

nicht randomisierten vergleichenden Studien)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Modul 4B (Abschnitt 4.3.2.3.2.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Marstacimab gegenüber der zVT wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt anhand des TREND-Statements. Es wird gemäß Dossiervorlage das TREND-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

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

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Gegenstand der Bewertung ist die einarmige Studie BASIS.

Das Studiendesign der Studie BASIS sieht vor, dass für alle Endpunkte die Ergebnisse für jeden Patienten aus der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab intra-individuell mit Daten des entsprechenden Patienten aus der Beobachtungsphase verglichen werden, in der die Patienten für sechs Monate mit ihrer Routineprophylaxe behandelt wurden. Jeder Patient wird demnach als seine eigene Kontrolle herangezogen, wodurch die prognostischen Faktoren in beiden Behandlungsgruppen gleichverteilt sind, ähnlich einer Randomisierung.

Gegenstand der Bewertung ist hiernach die vergleichende Evidenz in Form eines intra-individuellen Vorher-Nachher Vergleichs (nachfolgend kurz als intra-individueller Vergleich) von Studiendaten der Studie BASIS. Dieser Vergleich wurde bereits im Zulassungsprozess der EMA für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit herangezogen. Ergänzend werden in Anhang 4-G die Daten der Langzeitstudie B7841007 dargestellt, in die die Patienten nach Behandlung im Rahmen der Studie BASIS übergehen.

Patientencharakteristika

Anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika werden die Patienten in der Studie BASIS beschrieben (Tabelle 4-8):

Tabelle 4-8: Patientencharakteristika - weitere Untersuchungen mit Marstacimab

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	BASIS (B7841005)
Demografische Charakteristika der Patienten	
Geschlecht	n (%) männlich
Alter (Jahre)	MW (SD); Median (Spanne)
Altersgruppe	n (%) < 18 Jahre 18-44 Jahre 45-64 Jahre 65-74 Jahre ≥ 75 Jahre

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	BASIS (B7841005)
Altersgruppe	n (%) Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) Erwachsene (18 bis < 75 Jahre)
Region	Asien Europa Mittlerer Osten Nordamerika
Abstammung	n (%) Weiß Schwarz oder afroamerikanisch Amerikanischer oder Alaska-Ureinwohner Asiatisch Hawaiianischer Ureinwohner oder anderer pazifischer Insulaner keine Angabe
Ethnie	n (%) hispanische oder lateinamerikanische Herkunft keine hispanische oder lateinamerikanische Herkunft
BMI (kg/m ²)	MW (SD); Median (Spanne)
Körpergröße (cm)	MW (SD); Median (Spanne)
Körpergewicht (cm)	MW (SD); Median (Spanne)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Baseline eGFR* (mL/min/1,73 m ²)	n (%) ≥ 90 ≥ 60-< 90 ≥ 30-< 60 < 30 Fehlend
Faktor IX-Inhibitor zu Baseline (Hämophilie B)	n (%) Positiv Negativ
Krankheitsschwere nach ISTH	n (%) Mild Moderat Schwer

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	BASIS (B7841005)
Anzahl der Zielgelenke zu <i>Baseline</i>	n (%) 0 1 2 ≥ 3
Medizinische Vorgeschichte	
Hepatitis C Virus	n (%)
Hepatitis B Virus	n (%)
HIV	n (%)
BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; cm: Zentimeter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ISTH: <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> ; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mL: Milliliter; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; SD: Standardabweichung	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß §3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-9 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-9: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	Tod jeglicher Ursache (im Rahmen der UE erhoben)
Morbidität	Blutungsereignisse ○ Blutungen (Annualisierte Blutungsrate [Annualized Bleeding Rate, ABR]) - Gesamtblutungen (behandelt/unbehandelt) - Behandelte Blutungen - Unbehandelte Blutungen - Spontane Blutungen - Traumatische Blutungen - Gewebeblutungen (Weichgewebe/Muskel/Andere) ○ Gelenkblutungen (ABR): - Gelenkblutungen - Zielgelenkblutungen

Nutzendimension	Endpunkte
	○ Weitere: - Patienten ohne Blutungen - Patienten ohne Zielgelenke
	FIX-Ersatztherapie ○ Annualisierte Infusionsrate (AIR) ○ Annualisierter FIX-Verbrauch
	Gesundheitszustand ○ EQ-5D VAS ○ PGIC-H
	Körperliche Funktionsfähigkeit ○ <i>Hemophilia Joint Health Score</i> (HJHS) ○ <i>Haemophilia Activities List</i> (HAL) bzw. pedHAL
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels <i>Haemophilia Quality of Life</i> (Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL)
Verträglichkeit	<u>Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads</u> • Gesamtrate UE • Gesamtrate UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend) • Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. <u>Schwere UE</u> • Gesamtrate schwerer UE • Gesamtrate schwerer UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend) • Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. <u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> • Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) • Gesamtrate SUE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend) • Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind <u>UE, die zum Therapieabbruch führten</u> • Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE • Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv) <u>UE, die zum Tod führten</u> • Gesamtrate Tod aufgrund UE <u>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)</u> • COVID-19 • Herzrhythmusstörungen

Nutzendimension	Endpunkte
	• Embolische und thromboembolische Ereignisse • Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden • Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung • Hämorrhagien • Hepatische Störungen • Überempfindlichkeit • Bluthochdruck • Reaktionen an der Einstichstelle
ABR: Annualisierte Blutungsrate; AIR: Annualisierte Infusionsrate; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>; FIX: Faktor IX; HAL: <i>Haemophilia Activities List, Version 2</i>; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i>; HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i>; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

Mortalität

Operationalisierung

Die Todesfälle (Tod jeglicher Ursache) wurden in der Studie im Rahmen der UE erhoben und werden unter der Endpunktkategorie Verträglichkeit dargestellt.

Validität

Die Validität des Endpunkts Mortalität ist durch seine eindeutige und objektive Definition gegeben. Das Ereignis, das dem Endpunkt zugrunde liegt (das Versterben des Patienten), ist eindeutig feststellbar und nicht durch die Interpretation einer endpunkterhebenden Person subjektiv beeinflussbar.

Patientenrelevanz

Bei Patienten mit Hämophilie ist das Mortalitätsrisiko bedingt durch die Blutungsereignisse erhöht (4-6). Eine durch die Behandlung erzielte Reduktion/Prävention von Blutungen kann unmittelbar mit einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in Zusammenhang gestellt werden. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des §2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als harter und patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel ein bedeutendes Therapieziel dar (7). Der Endpunkt Mortalität ist unmittelbar patientenrelevant.

Morbidität

Blutungsereignisse

Operationalisierung

Das Hauptmerkmal der Hämophilie-Erkrankung ist das wiederholte Auftreten von spontanen oder traumatischen Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe (8). Die ABR ist in

klinischen Hämophilie-Studien ein wichtiger Endpunkt für die Bestätigung der Wirksamkeit der Therapie (9). Die Blutungsereignisse wurden in der vorliegenden Studie zu Marstacimab anhand von Patiententagebüchern erhoben. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-48 entnommen werden.

Validität

Der G-BA stuft in den Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet Hämophilie die ABR grundsätzlich als validen Morbiditätsendpunkt ein. Die Erhebung von Blutungsereignissen anhand von Patiententagebüchern wird vom G-BA als valides Vorgehen zur Erhebung des Endpunktes erachtet (10-12).

Patientenrelevanz

Der Schweregrad der Hämophilie-Erkrankung ist mit der Neigung zu spontanen Blutungen assoziiert. Ein besonders hohes Blutungsrisiko besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie, bei Patienten mit mittelschwererer Hämophilie ist das Blutungsrisiko etwas geringer ausgeprägt (13, 14). Wiederholte Einblutungen in die Gelenke führen bei den Hämophilie-Patienten langfristig zu Entzündungen und irreversibler Degradation der Gelenke (hämophile Arthropathien), welche wiederum zu chronischen Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes führen (15-18). Dies schränkt die körperliche Aktivität der Betroffenen ein und mindert deren Lebensqualität (19, 20). Neben den Gelenkeinblutungen stellen vor allem intrakranielle Blutungen eine Gefahr für Hämophilie-Patienten dar (21). Die intrakraniellen Blutungen können bei Hämophilie-Patienten spontan ohne vorangegangene Verletzung auftreten und mit bleibenden motorischen Beeinträchtigungen, kognitiven Dysfunktionen und einer verminderten Lebensqualität einhergehen (4, 13, 22, 23). Die Mortalitätsrate infolge einer intrakraniellen Blutung liegt bei ca. 20 % (22, 24). Das wichtigste therapeutische Ziel der Hämophilie-Behandlung ist daher die Verhinderung bzw. Reduktion von Blutungen (14, 25). Das Auftreten von Blutungen in Organen und Geweben und die damit verbundenen Symptome, Komplikationen sowie (Langzeit-)schäden werden direkt vom Patienten wahrgenommen und sind dementsprechend patientenrelevant. Die Häufigkeit, Schwere und das Ausmaß von Blutungen (Art, Lokalisation) wurden in vorangegangenen Verfahren zur Hämophilie auch vom G-BA als grundsätzlich patientenrelevant bewertet (11, 12). Ferner wurde die ABR im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 21. September 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-185) als patientenrelevanter Endpunkt nochmals bestätigt (26). Auch im Beratungsgespräch vom 12. Juni 2024 (Vorgangsnummer 2024-B-087) wurde die Häufigkeit und Schwere bzw. das Ausmaß von Blutungen vom G-BA als patientenrelevant bestätigt (1).

FIX-Ersatztherapie

AIR und annualisierter FIX-Verbrauch

Operationalisierung

Die AIR sowie der annualisierte FIX-Verbrauch (entspricht dem Endpunkt Verbrauch des Gerinnungsfaktors aus dem Studienbericht) sind Endpunkte, die es ermöglichen, die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels im Vergleich zu einer Therapie mit konventionellen oder langwirksamen FIX-Produkten zu erfassen. In der Studie BASIS wurde die Gesamtmenge an verabreichten FIX-Infusionen in internationalen Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht zur Bedarfsbehandlung von Blutungen, die im elektronischen oder Papier-Tagebuch oder den medizinischen Aufzeichnungen dokumentiert sind, erfasst. Diese gehen in die Berechnung der AIR und des annualisierten FIX-Verbrauchs ein. Eine detaillierte Beschreibung der in der Studie verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-55 entnommen werden.

Validität

Im Rahmen von Hämophilie-Studien ist von einer validen Erfassung auszugehen, da Blutungsereignissen sowie deren Behandlung standardmäßig in Patiententagebüchern erhoben werden.

Patientenrelevanz

Patienten mit schwerer Hämophilie B müssen nach aktuellem Therapiestandard dauerhaft mit Prophylaxe-Produkten behandelt werden. (14, 25, 27). Die derzeitigen Prophylaxe-Therapien für Hämophilie B basieren auf der intravenösen Verabreichung eines FIX-Ersatzprodukts, das die zirkulierende FIX-Aktivität vorübergehend anhebt (14, 28); idealerweise > 3-5 % oder höher (14, 25). Hierfür müssen die Patienten jedoch regelmäßig ein FIX-Produkt intravenös zuführen.

Hämophilie-Patienten ist bei der Wahl ihrer Behandlung vor allem eine möglichst geringe Anzahl an Infusionen wichtig (29). Die Reduktion der Anzahl der Infusionen stellt einen wichtigen Teil der Krankheitsbewältigung dar. Sie ist vom Patienten unmittelbar wahrnehmbar und daher ein klinisch bedeutender und patientenrelevanter Endpunkt. Der G-BA sieht die langfristige Vermeidung regelmäßiger Prophylaxe oder Bedarfsbehandlungen mit Gerinnungsfaktor-Präparaten als patientenrelevant an, sofern dadurch andere Endpunkte (z. B. Blutungsrate) nicht negativ beeinflusst werden. Zudem stuft er die Reduktion von Injektionen/Reduktion der Faktor-Dosis/AIR als patientenrelevant ein, wenn die Ergebnisse sich in den Endpunkten Sicherheit, Lebensqualität und Morbidität (z. B. Blutungsrate) widerspiegeln (26).

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe *European Quality of Life* (EuroQoL) entwickeltes generisches Instrument zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen. Dieses besteht aus zwei Komponenten: Der erste Teil des Fragebogens dient der Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten in fünf verschiedenen Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/ Körperliche Beschwerden und Angst/ Niedergeschlagenheit); der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer VAS, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) einschätzen.

Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen der EQ-5D VAS für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-60 entnommen werden.

Validität

Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden (30-32).

Patientenrelevanz

In der Indikation Hämophilie wurde die EQ-5D VAS vom G-BA bereits als grundsätzlich patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt und zur Nutzenbewertung herangezogen (33, 34).

PGIC-H

Operationalisierung

Die PGIC-H misst mittels eines einzelnen *Items* den Gesamteindruck der Veränderung im Leben von Hämophilie-Patienten während der zwei verschiedenen Studienphasen der Studie BASIS. Bei der Antwortskala handelt es sich um eine 7-stufige kategoriale Antwortskala, die symmetrisch um den Wert „keine Veränderung“ aufgebaut ist, mit jeweils 3 Stufen für Verbesserungen bzw. Verschlechterungen. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen der PGIC-H für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-60 entnommen werden.

Validität

Der G-BA schätzte in früheren Verfahren den PGIC als geeignet ein, um eine Bewertung des Behandlungseffekts eines Arzneimittels auf den globalen Zustand eines Patienten vorzunehmen und schloss diesen Endpunkt in die Nutzenbewertung mit ein (35, 36).

Patientenrelevanz

Gemäß §2 Satz 3 AM-NutzenV ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ein wichtiges Kriterium für den Nutzen eines Arzneimittels (7). Eine Verbesserung des Gesundheitszustands ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Körperliche Funktionsfähigkeit

HJHS

Operationalisierung

Mit dem HJHS-Score soll die Beeinträchtigung der Gelenke durch Schwellungen, Muskelatrophie, Krepitation, Flexions- und Extensionsverlust sowie Gelenksschmerzen, Kraft der Gelenke und der Gang erfasst werden (37). Von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal werden sechs Gelenke (linker Knöchel, rechter Knöchel, linker Ellbogen, rechter Ellenbogen, linkes Knie, rechtes Knie) auf einer Skala von 0 bis 20 nach den folgenden Kriterien bewertet: Dauer der Schwellung, Muskelatrophie, Krepitus, Flexionsverlust, Extensionsverlust, Instabilität, Gelenkschmerzen und Kraft. Das Gangbild wird auf einer Skala von 0-4 bewertet, basierend auf Gehen, Treppensteigen, Laufen, Hüpfen auf einem Bein. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe der Punktzahlen für aller Gelenke plus der Gangbewertung (Bereich 0-124), wobei eine höhere Zahl eine schwerere Gelenkschädigung bedeutet (37). Qualifiziertes medizinisches Fachpersonal führte die Erhebung durch.

Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen des HJHS für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-71 entnommen werden.

Validität

Der HJHS-Fragebogen wurde auf Basis des Gilbert Scores des Weltverbands der Hämophilie (*World Federation of Hemophilia*, WFH) entwickelt und validiert mit dem Ziel, frühzeitige Anzeichen von Gelenkveränderungen, insbesondere bei Kindern sowie unter Prophylaxe-Behandlung, erfassen zu können (37). Mit dem HJHS-Score soll die Beeinträchtigung der Gelenke durch Schwellungen, Muskelatrophie, Krepitation, Flexions- und Extensionsverlust sowie Gelenksschmerzen, Kraft der Gelenke und der Gang erfasst werden (37). Die Validität und interne Reliabilität des HJHS wurde mittlerweile auch bei erwachsenen Hämophilie-Patienten in einer Validierungsstudie untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass der HJHS ein valides Instrument mit hoher interner Reliabilität ist und zur Erfassung von Arthropathien bei erwachsenen Patienten gut geeignet ist (37). Um die Präzision und Validität des Erhebungsinstruments zu gewährleisten, wurde der HJHS speziell für die Verwendung durch

medizinisches Fachpersonal, die mit der Behandlung von Hämophilie Patienten erfahren sind, konzipiert. Diese müssen zudem für die Anwendung des HJHS geschult werden (37).

Patientenrelevanz

Durch wiederholte Einblutungen kommt es zur irreversiblen Degradation des Gelenks (hämophile Arthropathie) verbunden mit Einschränkungen bei Bewegungsabläufen (15-18). Die Vorbeugung von Gelenkblutungen ist für die Erhaltung der Gesundheit der Gelenke von größter Bedeutung, da keine gezielten Therapien gegen die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse existieren (18). Die Verhinderung von Einblutungen in Gelenke und die damit verbundene Verhinderung von Gelenksschäden ist daher von großer Relevanz für den Patienten. Strukturelle Gelenkschäden können durch bildgebende Verfahren beurteilt werden, allerdings ist deren Anwendung limitiert entweder durch die fehlende Sensitivität zur Detektion früher Gelenksveränderungen (Röntgen) oder durch hohe Kosten (z. B. Magnetresonanztomografie) (38). Deshalb ist die objektive Messung der Gelenkgesundheit durch eine körperliche Untersuchung, die durch erfahrenes medizinisches Fachpersonal durchgeführt wird, bei der Bewertung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen von größter Bedeutung. Der HJHS ist ein dafür geeignetes valides Messinstrument (14, 39).

HAL bzw. pedHAL

Operationalisierung

Die HAL und pedHAL sind spezifische Messinstrumente, die den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei erwachsenen (≥ 17 Jahre; HAL) und jugendlichen (12-17 Jahre; pedHAL) Patienten mit Hämophilie messen. Die HAL besteht insgesamt aus 42 *Items* untergliedert in 7 Domänen: Liegen/Sitzen/Knien/Stehen (LSKS) (8 *Items*); Funktion der Beine (9 *Items*); Funktion der Arme (4 *Items*); Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel (3 *Items*); Eigenversorgung (5 *Items*); Tätigkeiten im Haushalt (6 *Items*); und Freizeitaktivitäten und Sport (7 *Items*). Ziel der Fragen ist zu erfassen, wie leicht die Aktivitäten dem Patienten fallen bzw. ob der Patient aufgrund seiner Hämophilie-Erkrankung Schwierigkeiten bei der Ausführung dieser Aktivitäten hat (40, 41). Berechnet werden können ein Gesamtscore, individuelle Domänen-Scores sowie ein Dreikomponenten-Score. Für den Dreikomponenten-Score werden *Items* aus 5 der 7 Domänen verwendet, die die folgenden drei Komponenten beinhalten: obere Extremitäten, einfache Aktivitäten der unteren Extremitäten und komplexe Aktivitäten der unteren Extremitäten. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität, d. h. höhere Werte bedeuten weniger funktionelle Einschränkungen bei der Ausführung von Aufgaben (40, 41). Jede Domäne bzw. jede Komponente oder die Gesamtauswertung muss eine Mindestanzahl gültiger Antworten aufweisen, ansonsten wurde die Bewertung auf „fehlend“ gesetzt.

Für die vorliegenden Analyse zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen der HAL/pedHAL für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der in der Studie BASIS verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-71 entnommen werden.

Validität

Der HAL-Fragebogen ist ein anhand Hämophilie A- und B-Patienten validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen, der den Einfluss der Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten aus der Perspektive des Patienten erfasst. Der HAL-Fragebogen weist eine gute interne Konsistenz und konvergente Validität auf und gibt Aufschluss über die Selbstwahrnehmung eines Patienten zu seiner Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen (41). Die Reliabilität und Validität des Fragebogens bei Hämophilie Patienten wurde auch nachgewiesen (42).

Patientenrelevanz

Die vom Patienten wahrgenommenen Einschränkungen in den funktionellen Fähigkeiten durch die Hämophilie sind unmittelbar patientenrelevant. In der Indikation Hämophilie wurde der HAL-Fragebogen vom G-BA bereits als grundsätzlich patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt und zur Nutzenbewertung herangezogen (12, 34).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Haem-A-QoL und Haemo-QoL

Operationalisierung

Der Haem-A-QoL-Fragebogen ist ein spezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei erwachsenen (≥ 17 Jahre) Patienten mit Hämophilie (43), der Haemo-QoL-Fragebogen erfasst analog die Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren (44-47).

Der Haem-A-QoL-Fragebogen enthält 46 *Items* mit 10 Domänen, die den Gesundheitszustand in den folgenden Bereichen bewerten: Körperliche Gesundheit (5 *Items*); Gefühle (4 *Items*); Einstellung (5 *Items*); Sport und Freizeit (5 *Items*); Arbeit/Schule (4 *Items*); Zurechtkommen mit Hämophilie (3 *Items*); Behandlung (8 *Items*); Zukunft (5 *Items*); Familienplanung (4 *Items*); und Beziehungen oder Partnerschaft (3 *Items*) (43).

Der für das vorliegende Anwendungsgebiet maßgebende Haemo-QoL-Fragebogen für Jugendliche enthält 77 *Items* und 12 Domänen, die den Gesundheitszustand in den folgenden Bereichen bewerten: Körperliche Gesundheit (7 *Items*); Gefühle (8 *Items*); Einstellung (10 *Items*); Familie (8 *Items*); Freunde (4 *Items*); andere Personen (6 *Items*); Sport und Schule (9 *Items*); Zurechtkommen mit Hämophilie (7 *Items*); Behandlung (8 *Items*); wahrgenommene Unterstützung (4 *Items*); Zukunft (4 *Items*); und Beziehung (2 *Items*) (44).

Mit den Fragebögen werden die letzten 4 Wochen erfasst. Antworten werden auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die von "niemals" bis "immer" reicht, angegeben. Wobei mehrere *Items* die Option "trifft nicht zu" enthalten. Die *Items* sind selbsterklärend und der Fragebogen kann in etwa 15 Minuten ausgefüllt werden. Es werden Domänen-Scores gebildet und diese wiederum zu einem Gesamtscore zusammengefasst, wobei zu einer Skala von 0-100 transformiert wird. Höhere Werte weisen auf eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. höhere Beeinträchtigungen hin.

Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen des Haem-A-QoL/ Haemo-QoL für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-86 entnommen werden.

Validität

Der Haem-A-QoL sowie der Haemo-QoL sind in der Indikation Hämophilie validierte und zuverlässige Fragebögen, die geeignet sind, die Veränderung der Lebensqualität über die Zeit bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie abzubilden (43-46, 48). Die Abfrage von psychometrischen Eigenschaften weist eine gute Reliabilität sowie eine hohe konvergente und diskriminante Validität auf (49).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität ist ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Hämophilie (14). Die Lebensqualität von Hämophilie-Patienten wird zum Beispiel durch erkrankungsbedingte Entzündungen und irreversibler Schädigung der Gelenke gemindert (18-20). Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung steigt die Beeinträchtigung und unterstreicht die Notwendigkeit einer angemessenen Behandlung (50-52). Hämophilie-Patienten unter langanhaltender Prophylaxe-Behandlung beispielsweise können im Vergleich zu Patienten mit Bedarfsbehandlung eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Reduktion der Fälle von spontanen Blutungsereignissen und damit einhergehenden Langzeitkomplikationen (z. B. Gelenkschäden) erfahren (53). Der Haem-A-QoL sowie der Haemo-QoL-Fragebogen wurde vom G-BA bereits als ausreichend validierter und patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation Hämophilie B anerkannt und zur Nutzenbewertung herangezogen (11, 12, 26).

Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von UE nachgewiesen werden.

UE

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf dem Arzneimittel neben der intendierten Hauptwirkung (54). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschten Reaktionen bzw. unerwünschten Effekte auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie BASIS ab Screening bis hin zum letzten *Follow-Up*-Anruf. Während der 6-monatigen Beobachtungsphase wurden UE im Rahmen von zwei Klinikbesuchen und drei Anrufen erhoben, in der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase im Rahmen von neun Klinikbesuchen und fünf Anrufen. Ein UE galt als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend, wenn es während der effektiven Dauer der Behandlung auftrat, unabhängig davon, ob ein ähnliches Event von gleicher oder höherer Schwere zu *Baseline* existierte.

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE
 - Gesamtrate UE jeglichen Schweregrads
 - Gesamtrate UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend)
 - Häufige UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class* nach MedDRA, SOC) und *Preferred Term* (nach MedDRA) (PT), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE
 - Gesamtrate schwerer UE
 - Gesamtrate schwerer UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend)
 - Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.
- Schwerwiegende UE (SUE)
 - Gesamtrate SUE
 - Gesamtrate SUE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend)
 - Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
 - Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)
- UE, die zum Tod führten
 - Gesamtrate
- UESI
 - Coronavirus-Krankheit-2019 (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19)
 - Herzrhythmusstörungen
 - Embolische und thromboembolische Ereignisse
 - Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden
 - Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung
 - Hämorrhagien
 - Hepatische Störungen
 - Überempfindlichkeit
 - Bluthochdruck
 - Reaktionen an der Einstichstelle

Für häufige UE, schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten erfolgt eine Dokumentation nach SOC und PT. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-97 entnommen werden. Ereignisse, die zweifelsfrei dem Fortschreiten der Grunderkrankung zugeordnet werden können, bleiben in den Analysen der UE unberücksichtigt. Als solche erkrankungsbezogenen Ereignisse sind Arthropathien, Hämarthrose und hämophile Arthropathie definiert. In Abschnitt 4.3.2.3.3.7 werden ergänzend UE mit Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse dargestellt.

Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofil ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (Gute klinische Praxis [*Good Clinical Practice*, GCP], *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* [ICH] E6) berichtet (55). Hierfür werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE in der Studie BASIS wurden standardmäßig und gemäß GCP erhoben und gemäß MedDRA-Version 25.1 kodiert.

Patientenrelevanz

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die der Patient unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (7). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerFO des G-BA §3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (2).

Datenschnitte

Für die Kohorte der Nicht-Inhibitor Patienten der Studie BASIS ist die Datenerhebung mit dem Datenschnitt vom 17. April 2023 abgeschlossen. Weitere Datenschnitte für diese Kohorte sind nicht vorgesehen. Die Datenerhebung für die Kohorte der Inhibitor-Patienten läuft noch bis voraussichtlich Ende 2025. Diese Kohorte entspricht nicht der Zulassung von Marstacimab und ist daher nicht relevant für diese Nutzenbewertung.

Auswertung der Endpunkte

In der Studie BASIS wurden die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte für die Kohorte der Nicht-Inhibitor Patienten auf Basis des modifizierten ITT (*modified Intention to treat*, mITT)-Sets durchgeführt. Dieses enthält alle Patienten, die die Beobachtungsphase

abgeschlossen haben und mindestens eine Dosis Marstacimab während der aktiven Behandlungsphase erhielten. Zum Zeitpunkt der Auswertung haben alle Patienten beide Studienphasen abgeschlossen. Die Auswertungen zur Verträglichkeit basieren auf dem All-Safety-Set. Dieses enthält alle Patienten, die eine Dosis ihrer Routineprophylaxe-Behandlung während der Beobachtungsphase erhielten.

Auswertung der Endpunkte

Tabelle 4-10: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Binär	Verlaufs- beobachtungen	Zählzeiten
Blutungsereignisse			
○ Blutungen (ABR):			
- Gesamtblutungen (behandelt/unbehandelt)			●
- Behandelte Blutungen			●
- Unbehandelte Blutungen			●
- Spontane Blutungen			●
- Traumatische Blutungen			●
- Gewebeblutungen			●
○ Gelenkblutungen (ABR):			
- Gelenkblutungen			●
- Zielgelenkblutungen			●
○ Weitere			
- Patienten ohne Blutungen	●	○	
- Patienten ohne Zielgelenke	●	○	
FIX-Ersatztherapie			
○ Annualisierte Infusionsrate (AIR)			●
○ Annualisierter FIX-Verbrauch		●	
Gesundheitszustand	●	○	
○ EQ-5D VAS			
○ PGIC-H			
Körperliche Funktionsfähigkeit	●	○	
○ HJHS			
○ HAL/pedHAL			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	●	○	
○ Haem-A-QoL/Haemo-QoL			

Endpunkt	Binär	Verlaufs- beobachtungen	Zählraten
Verträglichkeit	•		
●: Hauptanalyse. ○: Supportive Analyse. ABR: Annualisierte Blutungsrate; AIR: Annualisierte Infusionsrate; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>; FIX: Faktor IX; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i>; HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i>; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>; VAS: Visuelle Analogskala			

Binäre Analysen

Für die binären Endpunkte **Patienten ohne Blutungen** und **Patienten ohne Zielgelenke**, sowie für die **Endpunkte zur Verträglichkeit** und die Endpunkte **EQ VAS, PGIC-H, HJHS, HAL/pedHAL, und Haem-A-QoL/Haemo-QoL** zeigt die tabellarische Ergebnisdarstellung die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis pro Studienphase. Der Behandlungseffekt wird durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt (generalisiertes lineares Modell mit negativer Binomialverteilung, *Log-Link-Funktion* und Behandlung [Marstacimab oder Routineprophylaxe] als fester Effekt). Zusätzlich wird für alle binären Endpunkte außer den Endpunkten zur Verträglichkeit das *Odds Ratio* (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Fehlende Werte werden für die Endpunkte EQ-5D VAS, PGIC-H, HJHS, HAL/pedHAL, und Haem-A-QoL/Haemo-QoL mittels multipler Imputation unter einer Missing At Random (MAR)-Annahme ersetzt. Für den Fall, dass eine multiple Imputation nicht möglich ist, wird der fehlende Wert mit dem Wert zu 6 Monaten nach *Baseline* der Beobachtungsphase ersetzt.

Verlaufsbeobachtungen

Für den stetigen Endpunkt **annualisierter FIX-Verbrauch** werden tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) sowie der MW nach der Methode der kleinsten Quadrate (*Least Squares Mean*, LS-Means) mit 95 %-KI pro Behandlungsgruppe dargestellt.

Für die supportiven Analysen der Endpunkte *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level* (**EQ-5D-5L**) **VAS, PGIC-H, HJHS, HAL/pedHAL, und Haem-A-QoL/Haemo-QoL** wird eine non-parametrische Analyse zum Vergleich der *Baseline* und dem Wert nach 6 Monaten zwischen den Behandlungsgruppen anhand eines exakten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests anstatt eines t-Tests durchgeführt, da davon ausgegangen wird, dass die Daten nicht normalverteilt sind (56). Der Behandlungseffekt wird entsprechend durch einen Hodges-Lehmann (HL) Schätzer als Maß für die zentrale Tendenz basierend auf den *Walsh-averages* mit 95 %-KI und p-Wert quantifiziert, außerdem wird die Veränderung zu *Baseline* dargestellt. Für dieses Verfahren existiert kein etabliertes standardisiertes Effektstärkenmaß wie Hedges' g, auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

Zählraten

Für die Endpunkte zu **ABR** für Gesamtblutungen, ABR für behandelte Blutungen, ABR für unbehandelte Blutungen, ABR für spontane Blutungen, ABR für traumatische Blutungen, ABR für Gewebeblutungen, ABR für Gelenkblutungen und ABR für Blutungen in Zielgelenke) sowie die AIR werden jeweils die Anzahl an Ereignissen pro Behandlungsgruppe angegeben. Des Weiteren wird die mittlere ABR mit MW und SD angegeben. Die ABR wird außerdem mittels eines generalisierten linearen Modells (GLM) mit negativer Binomialverteilung, *Log-Link*-Funktion und Behandlungsdauer als Offset-Variable geschätzt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Der Behandlungseffekt wird als Ratenverhältnis (Rate Ratio) mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert auf Basis der mittels GLM geschätzten ABR berechnet und angegeben. Das Ratenverhältnis wird adjustiert für die Behandlungsdauer und die Interaktion der Behandlungsdauer mit der Behandlung (Marstacimab oder Routineprophylaxe).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine relevante Evidenzquelle vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Studie BASIS werden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Beobachtungsdauer von 12 Monaten

Als Sensitivitätsanalyse werden für ausgewählte Endpunkte (Patienten ohne Blutungen, Patienten ohne Zielgelenke, EQ-5D VAS, PGIC-H, HJHS, HAL/pedHAL, Haem-A-QoL/Haemo-QoL) zusätzlich die Ergebnisse des Vergleichs der Beobachtungsphase mit dem Wert nach 12 Monaten unter der aktiven Behandlungsphase dargestellt. Dies dient dazu, sicherzustellen, dass die Effekte auch über eine längere Behandlungsdauer stabil bleiben.

Supportive Analyse

Des Weiteren werden supportive Analysen dargestellt, mit dem Zweck, die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Marstacimab zusätzlich zu stärken und die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen hinweg zu überprüfen. Für die Endpunkte EQ-5D VAS, PGIC-H, HJHS, HAL/pedHAL, und Haem-A-QoL/Haemo-QoL werden supportiv stetige Analysen dargestellt. Die Auswertungen sind entsprechend in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen anhand der Studie BASIS durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (12-17 Jahre, ≥ 18 Jahre)
- Region (Asien, Europa, Mittlerer Osten, Nordamerika)
- Abstammung (Weiß, Andere)

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad sind laut VerfO des G-BA gefordert. Da in der vorliegenden Studie nur Männer eingeschlossen waren und sich das Anwendungsgebiet nur auf die schwere Hämophile bezieht, wird auf die Subgruppenanalyse zu Geschlecht und Schweregrad verzichtet. Die Subgruppenanalyse zum Alter wird durchgeführt. Zusätzlich werden potenzielle geografische Unterschiede durch den Faktor Region untersucht. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist. Des Weiteren wird eine Subgruppenanalyse zum Faktor Abstammung durchgeführt, wie im statistischen Analyseplan (SAP) (56) präspezifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}.

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

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

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für das vorliegende Anwendungsgebiet konnte keine RCT identifiziert werden (siehe Abschnitte 4.3.1.1). Es wurde kein indirekter Vergleich auf Basis von einarmigen Studien durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 22. November 2024.

Es konnte keine RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

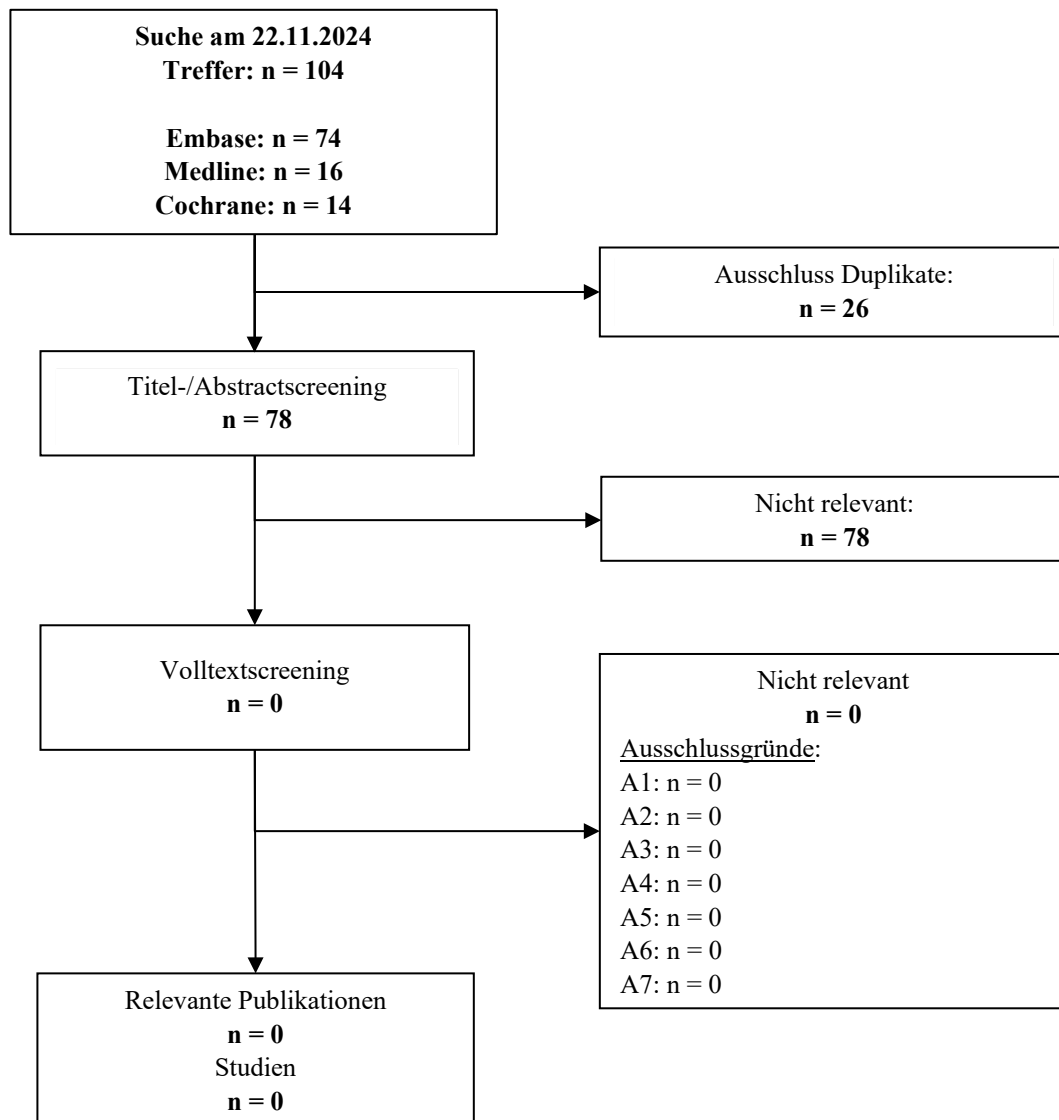


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab wurde am 22. November 2024, wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A1. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 78 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurde keine Publikation als potenziell relevant identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-13 bilden den Informationsstand vom 22. November 2024 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
A: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-14 bilden den Informationsstand vom 22. November 2024 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine RCT für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab identifiziert werden. Eine Suche nach weiteren Untersuchungen wurde durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				
N: Anzahl an Studienteilnehmern; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: <i>Intention to treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. ¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-25 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				
ITT: <i>Intention to treat</i>				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab					
B7841001	Nein	Ja	abgeschlossen	4 Monate	Marstacimab, Placebo
B7841002	Nein	Ja	abgeschlossen	5 Monate	Marstacimab
B7841003	Nein	Ja	abgeschlossen	15 Monate	Marstacimab
BASIS (B7841005)	ja	ja	laufend ^a	12 Monate	Marstacimab, Prophylaxe- oder <i>On-Demand</i> -Behandlung mit Faktorsersatz- bzw. <i>Bypass</i> -Produkt ^b .
B7841007	ja	Ja	laufend	Bis zu 7 Jahre	Marstacimab
BASIS-Kids (B7841008)	Nein	Ja	laufend	14,5 Monate	Marstacimab
B7841010	Nein	Ja	abgeschlossen	10 Wochen	Marstacimab
a: Für die Kohorte der Patienten mit Inhibitoren ist die Studie mit dem Datenschnitt vom 17. April 2023 abgeschlossen. b: Im Rahmen der sechsmonatigen Beobachtungsphase vor Marstacimab-Gabe.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet mit Stand vom 22. November 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-35 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
B7841001	A6 Studiendauer
B7841002	A6 Studiendauer
BASIS-Kids (B7841008)	A7 Abweichender Publikationstyp ^a
B7841010	A6 Studiendauer
a: Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen noch keine Ergebnisse vor.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

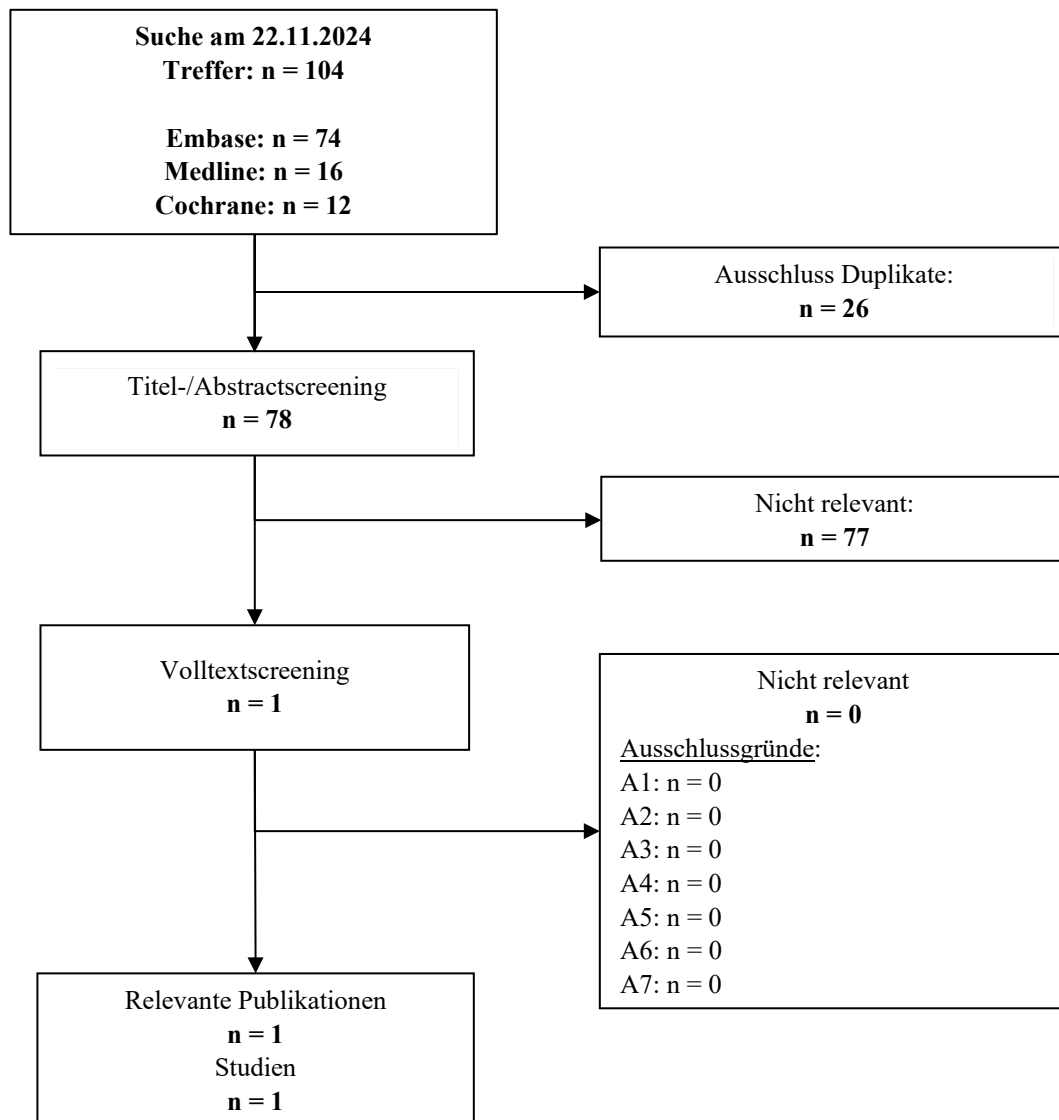


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab wurde am 22. November 2024, wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A4. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 78 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurde eine Publikation als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Hierbei handelt es sich um eine Publikation zur Studie B7841003. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde demnach die Studie B7841003 als weitere

Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-35) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BASIS (B7841005)	ClinicalTrials.gov (57) EU-CTR (58)	ja	nein	laufend
B7841007	ClinicalTrials.gov (59) ICTRP(60, 61)	ja	nein	laufend
B7841003	ClinicalTrials.gov (62) EU-CTR (63) ICTRP (64)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU: Europäische Union; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; LTFU: Langzeit-Follow-up; NCT: National Clinical Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-37 bilden den Informationsstand vom 22. November 2024 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-35) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab				
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-38 bilden den Informationsstand vom 22. November 2024 ab.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	ja	ja	nein	ja (65)	ja (57, 58)	nein
B7841007	ja	ja	nein	ja (66)	ja (59-61)	nein
B7841003	nein	ja	nein	ja (67)	ja (62-64)	ja (68)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.3.2.3.1 konnten drei weitere Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab identifiziert werden. Nur die Daten der BASIS Studie ermöglichen einen Vergleich gegenüber der zVT und werden nachfolgend in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Die einarmige Zulassungsstudie B781007 wird ergänzend in Abschnitt 4.4.2 dargestellt. Die Daten der B7841003 wurden im Rahmen einer Langzeitbeobachtung der Phase II Studie B7841002 erhoben und lassen keinen Vergleich gegenüber der zVT zu und werden daher nicht dargestellt.

Die *Baseline*-Charakteristika der BASIS wird im Folgenden betrachtet.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien aus weiteren Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BASIS (B7841005)	Offene, multizentrische, einarmlige Phase-III Studie	Männliche Jugendliche und Erwachsene mit schwerer Hämophile A (FVIII < 1 %) mit oder ohne Inhibitoren und männliche Jugendliche und Erwachsene mit moderat-schwerer bis schwerer Hämophile B (FIX ≤ 2 %) mit oder ohne Inhibitoren.	Initiale Ladedosis von Marstacimab (PF-06741086): 300 mg SC, im Anschluss 150 mg SC QW bzw. 300 mg SC QW, falls Dosisesskalations- kriterien erfüllt sind. Kohorte 1 (mit Inhibitoren): N = k. A. ^a Kohorte 2 (ohne Inhibitoren): N = 128 davon relevante Teilpopulation ^b (Hämophile B): N = 19	Screening: ca. 45 Tage Beobachtung unter Routineprophylaxe: 6 Monate Aktive Behandlung mit Marstacimab: 12 Monate <i>Follow-Up</i> für Sicherheits- <i>Monitoring</i> : 1 Monat Datenschnitt Kohorte 2: 17. April 2023	52 Studienzentren in 19 Ländern März 2020 bis voraussichtlich September 2024	<u>Primärer Endpunkt:</u> Nicht-Unterlegenheit der ABR der behandelten Blutungen gegenüber der Routineprophylaxe <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Behandelte Blutungen, spontane Blutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen, Anzahl an Zielgelenken, Verbrauch des Gerinnungsfaktors, EQ-5D VAS, PGIC-H, HJHS, HAL/pedHAL, Haem-A-QoL/Haemo- QoL, Verträglichkeit
a: Der Studienbericht der Kohorte 1 wird im Oktober 2025 erwartet, die Anzahl ist daher noch nicht bekannt. b: Für die Nutzenbewertung ist aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets von Marstacimab die Kohorte der Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie B ohne Inhibitoren und mit Prophylaxe in der Beobachtungsphase relevant. Patienten mit Inhibitoren und Patienten mit <i>On-Demand</i>-Behandlung in der Beobachtungsphase werden daher nicht dargestellt. ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX; FVIII: Blutgerinnungsfaktor FVIII, Faktor VIII; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i>; HAL: <i>Haemophilia Activities List</i>, Version 2; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; N: Anzahl an Studienteilnehmern; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SC: Subkutan; SC QW: Subkutan 1-mal wöchentlich						

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – Studien aus weiteren Untersuchungen

Studie	Studienmedikation	Behandlungscharakteristika
BASIS (B7841005)	Marstacimab: Initiale Ladedosis von 300 mg SC, gefolgt von 150 mg SC QW bzw. 300 mg SC QW, falls Dosisesskalationskriterien erfüllt sind.	<u>Vorbehandlung</u> Mindestens 6 Monate vor Screening stabile (Compliance mindestens 80 %) Routineprophylaxe (IV-Injektion von Faktorkonzentrat) <u>Begleitmedikation</u> <u>Nicht zulässige Begleitmedikationen</u> Behandlung für Koronararterienerkrankungen, venösen oder arteriellen Thrombosen oder ischämischen Erkrankungen (außer Katheter-assoziiierter Thrombose). Eine aktuelle Routineprophylaxe mit Bypass-Mittel (z. B. aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat [aPCC], Plasma-derived factors VIIa and X mixtures [BYCLOT[®]], Prothrombinkomplexkonzentrat [PCC] oder rFVIIa), nicht-gerinnungshemmender Nicht-Faktor-Ersatztherapie (z. B. Emicizumab) oder eine frühere Behandlung mit einem Gentherapieprodukt zur Behandlung von Hämophilie. Regelmäßige, gleichzeitige Therapie mit immunmodulatorischen Medikamenten (z. B. Intravenöse Immunglobuline [IVIG] und routinemäßige systemische Kortikosteroide, Rituximab). Laufende oder geplante Anwendung einer Immuntoleranzinduktion oder Prophylaxe mit FVIII- oder FIX-Ersatz zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung mit der Studienintervention während der aktiven Behandlungsphase. Andere Prüfpräparate.
aPCC: Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX; FVIII: Blutgerinnungsfaktor FVIII, Faktor VIII; IVIG: Intravenöse Immunglobuline; PCC: Prothrombinkomplexkonzentrat; QW: 1-mal wöchentlich; rFVIIa: Rekombinanter Faktor VIIa; SC: Subkutan		

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien aus weiteren Untersuchungen

Kategorie	BASIS (B7841005) N = 19
Demografische Charakteristika der Patienten	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	19 (100,0)

Kategorie	BASIS (B7841005) N = 19
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD) Median (Spanne)	35,1 (17,1) 41,0 (13,0; 66,0)
Altersgruppe (Kategorie), n (%)	
< 18	5 (26,3)
18-44	6 (31,6)
45-64	7 (36,8)
65-74	1 (5,3)
≥ 75	0 (0,0)
Altersgruppe, n (%)	
Jugendliche (12 bis < 18 Jahre)	5 (26,3)
Erwachsene (18 bis < 75 Jahre)	14 (73,7)
Region, n (%)	
Asien	6 (31,6)
Europa	12 (63,2)
Mittlerer Osten	0 (0,0)
Nordamerika	1 (5,3)
Abstammung, n (%)	
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (5,3)
Amerikanischer oder Alaska-Ureinwohner	0 (0,0)
Asiatisch	6 (31,6)
Hawaiianischer Ureinwohner oder anderer pazifischer Insulaner	0 (0,0)
Weiß	11 (57,9)
Keine Angabe	1 (5,3)
Ethnie, n (%)	
Hispanische oder lateinamerikanische oder spanische Herkunft	0 (0,0)
Keine hispanische oder lateinamerikanische oder spanische Herkunft	19 (100,0)
BMI (kg/m²)	
Mittelwert (SD) Median (Spanne)	22,9 (4,1) 23,8 (15,2; 30,4)
Körpergröße (cm)	
Mittelwert (SD) Median (Spanne)	171,6 (5,2) 172,2 (160,9; 180,0)
Körpergewicht (kg)	
Mittelwert (SD) Median (Spanne)	67,3 (12,3) 68,0 (44,2; 86,0)

Kategorie	BASIS (B7841005) N = 19
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Baseline eGFR* (mL/min/1.73m²), n (%)	
≥ 90	15 (78,9)
≥ 60 to < 90	4 (21,1)
≥ 30 to < 60	0 (0,0)
< 30	0 (0,0)
Keine Angabe	0 (0,0)
Faktor IX-Inhibitor zu Baseline (Hämophilie B), n (%)	
Positiv	0 (0,0)
Negativ	19 (100,0)
Krankheitsschwere nach ISTH, n (%)	
Mild	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)
Schwer	19 (100,0)
Anzahl der Zielgelenke zu Baseline, n (%)	
0	9 (47,4)
1	3 (15,8)
2	2 (10,5)
≥ 3	5 (26,3)
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; SD: Standardabweichung	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie BASIS

Studiendesign

Bei der Studie BASIS handelt es sich um eine pivotale offene, multizentrische, einarmige Phase-III Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Marstacimab als Routineprophylaxe bei männlichen Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) mit oder ohne Inhibitoren und männlichen Patienten ab 12 Jahren mit moderat-schwerer bis schwerer Hämophilie B ($\text{FIX} \leq 2\%$) mit oder ohne Inhibitoren untersucht. In der Studie wird die Behandlung mit Marstacimab (300 mg-Ladedosis gefolgt von 150 mg einmal wöchentlich mit der Möglichkeit einer Dosisescalation auf 300 mg einmal wöchentlich, jeweils als subkutane Injektion) über einen Zeitraum von 12 Monaten in einer aktiven Behandlungsphase mit einer vorangehenden 6-monatigen Beobachtungsphase, in welcher die Patienten ihre verschriebenen Routinebehandlung (Prophylaxetherapie oder *On-Demand*-Behandlung mit Gerinnungsfaktoren bzw. *Bypass*-Therapien) erhalten, verglichen. Das primäre Studienziel der BASIS war es, die Nichtunterlegenheit von Marstacimab gegenüber der Routinebehandlung bezüglich der ABR zu zeigen.

Die Studienteilnehmer wurden in eine von zwei Kohorten eingeschlossen:

- Inhibitor-Kohorte: Patienten mit Inhibitoren, die zuvor eine *On-Demand*-Behandlung erhalten haben oder, in Einzelfällen, eine Prophylaxe mit Faktor- bzw. *Bypass*-Produkten.
- Nicht-Inhibitor Kohorte: Patienten ohne Inhibitoren, die zuvor entweder eine *On-Demand*-Behandlung erhalten haben oder eine Prophylaxe mit Gerinnungsfaktoren.

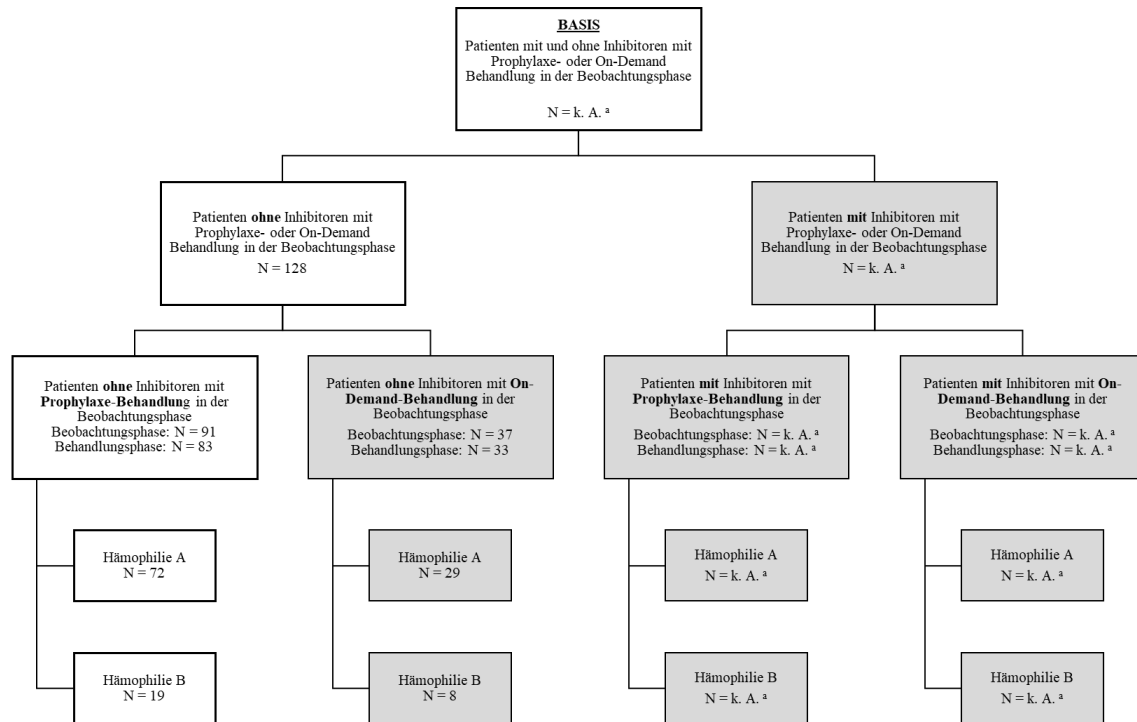


Abbildung 4-3: Übersicht über das Studiendesign der Studie BASIS

a: Der Studienbericht der Kohorte der Patienten mit Inhibitoren wird im Oktober 2025 erwartet, die Anzahl ist daher noch nicht bekannt.

k. A.: Keine Angabe; N: Anzahl an Studienteilnehmern

In die Studie konnten Patienten mit oder ohne Inhibitoren mit Prophylaxe- oder *On-Demand*-Behandlung in der Vorbehandlung eingeschlossen werden.

Relevant für die Nutzenbewertung sind die 91 Patienten ohne Inhibitoren, die in der Beobachtungsphase mit routinemäßigem Faktorsersatzprodukt als Prophylaxe behandelt wurden. Diese Patienten sind in Abbildung 4-3 weiß dargestellt. Patienten mit Inhibitoren und/oder mit *On-Demand*-Behandlung als Standard sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung und sind in Abbildung 4-3 ausgegraut.

Von den 91 Patienten schlossen 84 (92,3 %) Patienten die Beobachtungsphase ab. Ein Patient (1,1 %) schied aus und 83 Patienten gingen in die aktive Behandlungsphase über. Von diesen Patienten haben 78 (94,0 %) die Studie abgeschlossen, vier (4,8 %) zogen ihre Einwilligungserklärung zurück und ein Patient (1,2 %) brach die Studie aufgrund eines UE ab. Insgesamt lag in der Studie die ABR in der Kohorte der männlichen Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B bei 5,08 und war damit signifikant reduziert gegenüber der Routineprophylaxe mit einer mittleren ABR von 7,85 (Differenz-Schätzer: -2,77; 95 %-KI: [-5,37; -0,16]; $p = 0,0376$).

Für die Studie gab es folgende prädefinierte Analyse-Sets, für welche im Rahmen dieses Nutzendossiers Daten vorgelegt werden:

- All Safety Analysis Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis ihrer Routineprophylaxe während der Beobachtungsphase erhalten haben (n = 91)
- Marstacimab Safety Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis von Marstacimab erhalten haben (n = 83)
- mITT Analysis Set (n = 83): Patienten, die die Beobachtungsphase abgeschlossen haben und mindestens eine Dosis von Marstacimab in der aktiven Behandlungsphase erhalten haben

Insgesamt wurden 8 Patienten aus dem All Safety Set nicht in den mITT-Analyseset eingeschlossen, Grund dafür waren Protokollabweichung (n = 2) und Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien (n = 5). Ein Patient schloss die Beobachtungsphase ab, ging jedoch nicht in die aktive Behandlungsphase über und war demnach ebenfalls kein Teil des mITT-Analysesets.

Das vorliegende Dossier betrachtet ausschließlich die Population der männlichen Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B ohne Inhibitoren mit Prophylaxe-Vorbehandlung, welche 19 Patienten in der Studie BASIS umfasst. Patienten mit moderat-schwerer Hämophilie B ($\text{FIX} \leq 2\%$) konnten in die Studie eingeschlossen werden, jedoch betraf dies nur einen Patienten. Da dieser Patient nicht in die Auswertung einbezogen wurde, wird im Folgenden ausschließlich von Patienten mit schwerer Hämophilie B gesprochen. Patienten mit schwerer Hämophilie A werden im Modul 4 A dieser Nutzenbewertung betrachtet.

Patientencharakteristika

In die relevante Kohorte der Patienten mit Hämophilie B ohne Inhibitoren mit Prophylaxe in der Vorbehandlung wurden 19 Patienten in die Beobachtungsphase eingeschlossen, davon schlossen 18 Patienten die Phase ab. Ein Patient brach die Beobachtungsphase aufgrund einer Protokollverletzung ab. Alle 18 Patienten, die in die aktive Behandlungsphase übergingen, schlossen diese ab. Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-5 visualisiert.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten mit Hämophilie B in der Kohorte ohne Inhibitoren mit Prophylaxe in der Vorbehandlung betrug 35,1 Jahre (Spanne: 13,0; 66,0), die meisten der Patienten waren weiß (57,9 %) und stammten aus westlichen Industrieländern in Europa und Nordamerika (68,4 %), siehe auch Tabelle 4-42.

Die Beobachtungszeit unter der Routineprophylaxe betrug im Durchschnitt 194 Tage. Unter der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab betrug die Beobachtungszeit im Durchschnitt 183 Tage, für die 12-monatige aktive Behandlungsphase 366 Tage, siehe auch Tabelle 4-45.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie BASIS ist eine internationale multizentrische Studie. Über 40 % der Studienteilnehmer der relevanten Kohorte stammen aus Europa und die Mehrheit der Patienten (57,1 %) sind kaukasischer/weißer Abstammung. Die schwere Hämophilie B wird international und auch in Deutschland über eine FIX-Aktivität von 1 I.E./dl oder niedriger definiert (14, 25). Daher kann von einer Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit der deutschen Zielpopulation ausgegangen werden. Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich Demografie und krankheitsspezifischen Charakteristika ebenso dem deutschen Versorgungskontext.

Bei den Studienteilnehmern handelt es sich ausschließlich um männliche Patienten. Durch die X-gonosomale rezessive Vererbung der Hämophilie betrifft die Erkrankung fast ausschließlich Männer, wohingegen weibliche Träger der Mutation meist asymptomatisch bleiben oder einen milden Verlauf zeigen (13). Der Einschluss von nur männlichen Patienten steht daher in Einklang mit dem deutschen Versorgungskontext.

Insgesamt lassen sich daher die Resultate der Marstacimab-Studie BASIS gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Auf Studienebene umfasst die Bewertung folgende Verzerrungsaspekte:

- Zeitliche Parallelität der Gruppen,
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren,
- Verblindung der Patienten,
- Verblindung der behandelnden Personen,
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung und
- Sonstige Aspekte

Da es sich bei der für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Marstacimab identifizierten relevanten Studie BASIS (B7841005) um eine einarmige, nicht vergleichende Studie handelt, war eine Bewertung folgender Verzerrungsaspekte nicht zutreffend:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien),
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien),

Aufgrund des Vorliegens einer nicht-randomisierten Studie erfolgt keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“.

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte
			Patient	Behandeln de Personen		
BASIS (B7841005)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie, welche intra-individuell die Therapie mit Marstacimab mit einer Routineprophylaxe mit Faktorerersatzprodukt vergleicht. Die Behandlungsgruppen verlaufen nicht parallel, sondern konsekutiv und sind in Bezug auf die Patienten identisch. Dadurch sind die prognostischen Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen, ähnlich wie bei einer Randomisierung, gleichverteilt und es wird nicht von einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse ausgegangen. Die Studienteilnahme setzte eine unterzeichnete Einwilligungserklärung sowie die Eignung des Patienten für die Studienteilnahme, wie vom Prüfarzt festgestellt (Erfüllung aller Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien), voraus. Es wurde festgestellt, dass ein Labor in China vom Studienprotokoll abwich, weswegen Labormessungen für die Faktoraktivität, Entwicklung von Inhibitoren gegen Faktorerersatztherapie sowie die Laborparameter Prothrombinzeit (dPT) und Prothrombin 1+2 (PF 1+2) potenziell nicht korrekt erhoben wurden. Jedoch sind diese Endpunkte nicht Teil des vorliegenden Dossiers, und die Abweichung wirkte sich auch nicht auf den Einschluss der Patienten in die richtigen Kohorten aus. Auch ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, lagen nicht vor. Daher wird die Studie BASIS und hinsichtlich des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft der Ergebnisse ähnlich einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität				Lebensqualität	Verträglichkeit
	Tod durch jegliche Ursache	Blutungsereignisse	FIX-Ersatztherapie	Gesundheitszustand	Körperliche Funktionsfähigkeit	Haem-A-QoL/Haemo-QoL	UE
BASIS (B7841005)	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben. FIX: Faktor IX; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> ; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Tabelle 4-45: Behandlungsdauer in Tagen für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab (mITT-Set)		Routineprophylaxe (mITT-Set)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Behandlungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	18	183,00 (0,00)	18	193,89 (17,03)
12 Monate vs. 6 Monate	18	365,61 (6,06)	18	193,89 (17,03)
mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Analyse; SD: Standardabweichung				

Die Dauer der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab betrug im Durchschnitt 183 Tage, und 366 Tage für die 12-monatige aktive Behandlungsphase. Unter Routineprophylaxe betrug die Behandlungsdauer im Durchschnitt 194 Tage.

4.3.2.3.3.1 Tod jeglicher Ursache – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Tod jeglicher Ursache – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 dargestellt.
UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tod jeglicher Ursache in weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BASIS (B7841005)	Nicht zutreffend; Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 dargestellt.					
ITT: <i>Intention to treat</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis						

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

Nicht zutreffend; Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 dargestellt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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

4.3.2.3.2 Blutungsereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Blutungsereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	<u>Definition</u> Grundlage für die Berechnung der ABR war die Anzahl der Blutungen während der 6-monatigen Beobachtungsphase (Routineprophylaxe) sowie der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab. Die Studienteilnehmer mussten die relevanten Daten in ein elektronisches Tagebuch (eDiary) eintragen (u. a. Datum, Typ (spontan oder traumatisch), Ort (Gelenk, Muskel/Weichgewebe, anderer Ort) und Behandlung von Blutungsereignissen). Das Auftreten von Blutungsereignissen wurde mittels der Tagebücher der Studienteilnehmer sowie den medizinischen Aufzeichnungen erhoben. Bei Notwendigkeit stellten Prüfarzte bzw. qualifizierte beauftragte Personen die Konsistenz zwischen den medizinischen Aufzeichnungen oder Tagebucheinträgen und den Blutungserhebungsbögen (Blutungs-CRF) für unerwünschte Ereignisse sicher. Eine Blutung (spontan oder traumatisch) galt als behandelt, wenn sie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Blutung mit einem Gerinnungsfaktor (unabhängig von der Art der Behandlung [Vorbeugung, Prophylaxe oder Notfallmedikation]) behandelt wurde. Trat eine weitere behandelte Blutung an derselben Stelle mehr als 72 Stunden nach Ende der Behandlung der ursprünglichen Blutung (oder an einer anderen Stelle unabhängig von der Zeit des Auftretens) auf, wurde diese als neue behandelte Blutung gewertet. Unbehandelte Blutungen wurde als neue Blutungen gewertet, wenn sie an derselben Stelle und mehr als 48 Stunden nach einer ursprünglichen unbehandelten Stelle oder nach mehr als 72 Stunden nach dem Behandlungsende einer ursprünglichen behandelten Blutung auftraten. Bei einem Auftreten an einer anderen Stelle wurde die Blutung als neue Blutung unabhängig der Zeit des Auftretens gewertet. Falls mehrere gleichzeitig andauernde Blutungen (spontan oder traumatisch) am selben Datum und zur selben Zeit, jedoch an unterschiedlichen Orten innerhalb eines Patienten auftraten, wurden diese als eine Blutung für diesen Patienten gewertet. Allerdings wurde diese Blutung zu allen zuordenbaren Orten in der Zusammenfassung der Blutungen an spezifischen Orten gezählt. Falls gleichzeitig andauernde Blutungen am selben Datum, jedoch zu unterschiedlichen Zeiten und an unterschiedlichen Orten auftraten, wurden diese als unabhängige Blutungen gewertet. Traten gleichzeitig andauernde Blutungen allerdings am selben Tag, zu unterschiedlichen Zeiten, aber am selben Ort auf, wurden diese als eine Blutung gewertet. Ein Zielgelenk war als ein einzelnes großes Gelenk definiert, in welches drei oder mehr spontane Blutungen innerhalb eines 6-monatigen Zeitraums auftraten. <u>Datenerhebung</u> Die zu erhebenden Daten wurde in ein elektronisches Tagebuch eingetragen. Für Blutungsereignisse wurden folgende Daten erfasst: • Datum • Blutungstyp (spontan, traumatisch) • Ort der Blutung (Gelenk, Weichgewebe/Muskel, Anderer Ort) • Behandlung der Blutungsepisoden (ja, nein) Falls kein elektronisches Tagebuch verfügbar war, wurde ein Papiertagebuch verwendet.

Datenanalyse

Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 17. April 2023.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Blutungsendpunkte betrachtet:

Blutungen:

- Gesamtblutungen (behandelt/unbehandelt)
- Behandelte Blutungen
- Unbehandelte Blutungen ^a
- Spontane Blutungen
- Traumatische Blutungen ^a
- Gewebeblutungen ^a

Gelenkblutungen:

- Gelenkblutungen
- Zielgelenkblutungen

Weitere:

- Patienten ohne Blutungen ^a
- Patienten ohne Zielgelenke ^a

Bei Teilnehmern mit unvollständigen Daten für den Analysezeitraum, werden alle verfügbaren Daten während des Analysezeitraums annualisiert und als solche zusammengefasst.

Die ABR wurde für jeden Teilnehmer wie folgt berechnet:

$$ABR = \frac{(\text{Anzahl Blutungen in der Studie während des angegebenen Zeitraums}) \times 365,25}{\text{Tage in der jeweiligen Studienphase}}$$

Dabei werden stets die Gesamtblutungen (behandelt und unbehandelt) zugrunde gelegt, sofern nicht anders spezifiziert.

Für Studienteilnehmer, die eine Studienphase nicht beendeten, endeten die Tage in der jeweiligen Studienphase zum Zeitpunkt der letzten Dosis +6 Tage.

Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen und invasiven (diagnostischen) Prozeduren wurden nicht als Blutungen gewertet.

Blutungen während einer Rescue-Therapie in Form von Faktorersatzprodukt werden in die Berechnung der ABR eingeschlossen.

Maßgebliche Analysen anhand der mITT-Population

Für die ABR je Auswertung (Gesamtblutungen, behandelte Blutungen, unbehandelte Blutungen, spontane Blutungen, traumatische Blutungen, Gewebeblutungen, Gelenkblutungen und Zielgelenkblutungen) wird jeweils die Anzahl an Ereignissen (MW [SD]) pro Studienphase angegeben. Des Weiteren wird jeweils die mittlere (nicht-adjustierte) ABR mit MW und SD angegeben. Die ABR je Auswertung wird außerdem mittels eines GLM mit negativer Binomialverteilung, *Log-Link-Funktion* und Behandlungsdauer als *Offset-Variable* geschätzt (adjustierte ABR). Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Der Behandlungseffekt wird als Ratenverhältnis (Rate Ratio) mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert auf Basis der mittels GLM geschätzten ABR berechnet und angegeben.

Des Weiteren werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten ohne Zielgelenke dargestellt. Der Behandlungseffekt wird dabei mittels Responderanalyse über ein GLM mit negativer Binomialverteilung, *Log-Link-Funktion* und Behandlung (Marstacimab oder

Studie	Operationalisierung
	Routineprophylaxe) als fester Effekt geschätzt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Es werden OR, RR und RD dargestellt, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert.
	<i>Sensitivitätsanalysen</i> Analog zur maßgeblichen Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke nach 12 Monaten unter der aktiven Behandlungsphase durchgeführt.
	a: Die Endpunkte ABR für unbehandelte Blutungen, ABR für traumatische Blutungen, ABR für Gewebsblutungen sowie die Endpunkte Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke wurden nicht im CSR dargestellt und werden ausschließlich für das vorliegende Nutzendossier betrachtet. ABR: Annualisierte Blutungsrate; CRF: <i>Case Report Form</i> ; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; mITT: <i>modified Intention to treat</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; SD: Standardabweichung

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutungsereignisse in weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	nicht zutreffend ^a	nein	ja	nein	nein	nicht zutreffend ^a
a: Bei der Studie BASIS handelt es sich um eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nichtrandomisierte Studien nicht vorgesehen. ITT: <i>Intention to treat</i>						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie, die konsekutiv abläuft und deren Patienten in den beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Bei dem Endpunkt Blutungsereignisse handelt es sich um einen etablierten klinischen Endpunkt, der objektiv gemessen werden kann. Daher ist davon auszugehen, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt hoch ist. Die Analysen der Blutungsereignisse basieren auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (56). Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Der

Endpunkt Blutungsereignisse wird in der Studie BASIS anhand des mITT-Analyse Set ausgewertet, d. h. es werden nicht alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen werden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten haben, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Routineprophylaxe zu erwarten. Es ergibt sich, dass dieser Endpunkt trotz hohem Verzerrungspotenzial geeignet ist, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

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

Tabelle 4-50: Beobachtungsdauer in Tagen für annualisierte Blutungsraten für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population - weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab (mITT-Set)		Routineprophylaxe (mITT-Set)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Annualisierte Blutungsraten (ABR) - Beobachtungsdauer in Tagen				
12 Monate vs. 6 Monate	18	326,67 (63,82)	18	179,22 (7,83)
ABR: Annualisierte Blutungsrate; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SD: Standardabweichung				

Für die Blutungsereignisse (ABR) betrug die Beobachtungszeit für die 12-monatige aktive Behandlungsphase unter Marstacimab im Durchschnitt 327 Tage. Unter Routineprophylaxe betrug die Beobachtungsdauer im Durchschnitt 179 Tage.

Tabelle 4-51: Beobachtungsdauer in Tagen für Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab (mITT-Set)		Routineprophylaxe (mITT-Set)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Patienten ohne Blutungen / Patienten ohne Zielgelenke - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	18	183,00 (0,00)	18	177,56 (5,59)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	18	326,67 (63,82)	18	179,22 (7,83)
mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SD: Standardabweichung				

Für die Endpunkte Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke betrug die Beobachtungszeit für die 6-monatige aktive Behandlung unter Marstacimab im Durchschnitt 183 Tage, für die 12-monatige aktive Behandlungsphase 327 Tage. Unter Routineprophylaxe betrug die Beobachtungsdauer im Durchschnitt 179 Tage.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für annualisierte Blutungsraten für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Annualisierte Blutungsrate (ABR)	Marstacimab N = 18 (mITT-Set)	Routineprophylaxe N = 18 (mITT-Set)	Behandlungseffekt Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
ABR für Gesamtblutungen			
Min	0	0	1,34 [0,53; 3,39] 0,536
Max	17	4	
Anzahl Blutungen	72	34	
MW (SD) Blutungen	4,00 (4,70)	1,89 (1,78)	
ABR (nicht adjustiert) (SD)	5,28 (6,32)	3,84 (3,61)	
Median ABR (Q1; Q3)	4,10 (0,00; 11,01)	4,12 (0,00; 7,94)	
ABR (adjustiert) [95 %-KI]	5,15 [2,73; 9,72]	3,84 [1,95; 7,57]	
ABR für behandelte Blutungen			
Min	0	0	1,41 [0,51; 3,88] 0,507
Max	16	4	
Anzahl Blutungen	64	29	
MW (SD) Blutungen	3,56 (4,58)	1,61 (1,65)	
ABR (nicht adjustiert) (SD)	4,71 (6,09)	3,26 (3,31)	
Median (Q1; Q3)	2,17 (0,00; 7,69)	4,00 (0,00; 5,77)	
ABR (adjustiert) [95 %-KI]	4,60 [2,30; 9,19]	3,27 [1,56; 6,84]	
ABR für unbehandelte Blutungen			
Min	0	0	0,93 [0,20; 4,37] 0,923
Max	3	2	
Anzahl Blutungen	8	5	
MW (SD) Blutungen	0,44 (0,86)	0,28 (0,67)	

Annualisierte Blutungsrate (ABR)	Marstacimab N = 18 (mITT-Set)	Routineprophylaxe N = 18 (mITT-Set)	Behandlungseffekt Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
ABR (nicht adjustiert) (SD)	0,57 (1,14)	0,58 (1,40)	
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,01)	0,00 (0,00; 0,00)	
ABR (adjustiert) [95 %-KI]	0,53 [0,19; 1,49]	0,57 [0,18; 1,82]	
ABR für spontane Blutungen			
Min	0	0	0,99 [0,38; 2,54] 0,977
Max	6	4	
Anzahl Blutungen	40	26	
MW (SD) Blutungen	2,22 (2,39)	1,44 (1,54)	
ABR (nicht adjustiert) (SD)	3,02 (3,53)	2,90 (3,04)	
Median (Q1; Q3)	1,74 (0,00; 5,09)	2,11 (0,00; 5,77)	
ABR (adjustiert) [95 %-KI]	2,88 [1,50; 5,51]	2,92 [1,47; 5,78]	
ABR für traumatische Blutungen			
Min	0	0	2,39 [0,57; 10,03] 0,233
Max	12	2	
Anzahl Blutungen	32	8	
MW (SD) Blutungen	1,78 (3,67)	0,44 (0,70)	
ABR (nicht adjustiert) (SD)	2,26 (4,27)	0,94 (1,50)	
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,87)	0,00 (0,00; 2,01)	
ABR (adjustiert) [95 %-KI]	2,21 [0,88; 5,57]	0,93 [0,31; 2,77]	
ABR für Gewebeblutungen			
Min	0	0	1,19 [0,37; 3,84] 0,775
Max	8	3	
Anzahl Blutungen	22	11	
MW (SD) Blutungen	1,22 (2,16)	0,61 (0,92)	
ABR (nicht adjustiert) (SD)	1,55 (2,64)	1,27 (1,90)	
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,92)	0,00 (0,00; 2,14)	

Annualisierte Blutungsrate (ABR)	Marstacimab N = 18 (mITT-Set)	Routineprophylaxe N = 18 (mITT-Set)	Behandlungseffekt Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
ABR (adjustiert) [95 %-KI]	1,49 [0,69; 3,25]	1,26 [0,52; 3,03]	
ABR für Gelenkblutungen			
Min	0	0	1,40 [0,56; 3,51] 0,477
Max	11	4	
Anzahl Blutungen	53	24	
MW (SD) Blutungen	2,94 (3,10)	1,33 (1,53)	
ABR (nicht adjustiert) (SD)	3,92 (4,35)	2,70 (3,08)	
Median (Q1; Q3)	3,25 (0,00; 6,00)	2,05 (0,00; 4,35)	
ABR (adjustiert) [95 %-KI]	3,78 [2,03; 7,01]	2,70 [1,37; 5,35]	
ABR für Zielgelenkblutungen			
Min	0	0	2,43 [0,52; 11,33] 0,259
Max	5	4	
Anzahl Blutungen	28	8	
MW (SD) Blutungen	1,56 (2,06)	0,44 (1,04)	
ABR (nicht adjustiert) (SD)	2,30 (3,36)	0,91 (2,11)	
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 4,06)	0,00 (0,00; 0,00)	
ABR (adjustiert) [95 %-KI]	2,21 [0,81; 6,07]	0,91 [0,28; 2,91]	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Set: modifiziertes Intention to Treat Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; Q1: Quartil 1; Q3: Quartil 3; SD: Standardabweichung			

Während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab traten **insgesamt** durchschnittlich 4,00 Blutungen (Standardabweichung [Standard Deviation, SD]: 4,70) auf, verglichen mit 1,89 Blutungen (SD: 1,78) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Die nicht-adjustierte jährliche Blutungsrate (ABR) betrug 5,28 (SD: 6,32) unter Marstacimab und 3,84 (SD: 3,61) unter der Routineprophylaxe. Die adjustierte ABR lag bei 5,15 (95 %-KI: [2,73; 9,72]) für Marstacimab und bei 3,84 (95 %-KI: [1,95; 7,57]) für die Routineprophylaxe. Der auf der adjustierten ABR basierende Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (Rate Ratio: 1,34; 95 %-KI: [0,53; 3,39]; p = 0,536).

Bei den **behandelten Blutungen** traten während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab durchschnittlich 3,56 Blutungen (SD: 4,58) auf, verglichen mit 1,61 Blutungen (SD: 1,65) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Die nicht-adjustierte ABR betrug 4,71 (SD: 6,09) unter Marstacimab und 3,26 (SD: 3,31) unter der Routineprophylaxe. Die adjustierte ABR lag bei 4,60 (95 %-KI: [2,30; 9,19]) für Marstacimab und bei 3,27 (95 %-KI: [1,56; 6,84]) für die Routineprophylaxe. Der auf der adjustierten ABR basierende Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (*Rate Ratio*: 1,41; 95 %-KI: [0,51; 3,88]; $p = 0,507$).

In der Kategorie **unbehandelte Blutungen** traten während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab durchschnittlich 0,44 Blutungen (SD: 0,86) auf, verglichen mit 0,28 Blutungen (SD: 0,67) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Die nicht-adjustierte ABR betrug 0,57 (SD: 1,14) unter Marstacimab und 0,58 (SD: 1,40) unter der Routineprophylaxe. Die adjustierte ABR lag bei 0,53 (95 %-KI: [0,19; 1,49]) für Marstacimab und bei 0,57 (95 %-KI: [0,18; 1,82]) für die Routineprophylaxe. Der auf der adjustierten ABR basierende Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (*Rate Ratio*: 0,93; 95 %-KI: [0,20; 4,37]; $p = 0,923$).

Im Rahmen der **spontanen Blutungen** traten während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab durchschnittlich 2,22 Blutungen (SD: 2,39) auf, verglichen mit 1,44 Blutungen (SD: 1,54) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Die nicht-adjustierte ABR betrug 3,02 (SD: 3,53) unter Marstacimab und 2,90 (SD: 3,04) unter der Routineprophylaxe. Die adjustierte ABR lag bei 2,88 (95 %-KI: [1,50; 5,51]) für Marstacimab und bei 2,92 (95 %-KI: [1,47; 5,78]) für die Routineprophylaxe. Der auf der adjustierten ABR basierende Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (*Rate Ratio*: 0,99; 95 %-KI: [0,38; 2,54]; $p = 0,977$).

In der Kategorie **traumatische Blutungen** traten während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab durchschnittlich 1,78 Blutungen (SD: 3,67) auf, verglichen mit 0,44 Blutungen (SD: 0,70) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Die nicht-adjustierte ABR betrug 2,26 (SD: 4,27) unter Marstacimab und 0,94 (SD: 1,50) unter der Routineprophylaxe. Die adjustierte ABR lag bei 2,21 (95 %-KI: [0,88; 5,57]) für Marstacimab und bei 0,93 (95 %-KI: [0,31; 2,77]) für die Routineprophylaxe. Der auf der adjustierten ABR basierende Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (*Rate Ratio*: 2,39; 95 %-KI: [0,57; 10,03]; $p = 0,253$).

In der Kategorie **Gewebeblutungen** traten während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab durchschnittlich 1,22 Blutungen (SD: 2,16) auf, verglichen mit 0,61 Blutungen (SD: 0,92) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Die nicht-adjustierte ABR betrug 1,55 (SD: 2,64) unter Marstacimab und 1,27 (SD: 1,90) unter der Routineprophylaxe. Die adjustierte ABR lag bei 1,49 (95 %-KI: [0,69; 3,25]) für Marstacimab und bei 1,26 (95 %-KI: [0,52; 3,03]) für die Routineprophylaxe. Der auf der adjustierten ABR basierende Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (*Rate Ratio*: 1,19; 95 %-KI: [0,37; 3,84]; $p = 0,775$).

Während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab traten insgesamt durchschnittlich 2,94 **Gelenkblutungen** (SD: 3,10) auf, verglichen mit 1,33 Gelenkblutungen (SD: 1,53) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Die nicht-adjustierte ABR betrug 3,92 (SD: 4,35) unter Marstacimab und 2,70 (SD: 3,08) unter der Routineprophylaxe. Die adjustierte ABR lag bei 3,78 (95 %-KI: [2,03; 7,01]) für Marstacimab und bei 2,70 (95 %-KI: [1,37; 5,35]) für die Routineprophylaxe. Der auf der adjustierten ABR basierende Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (*Rate Ratio*: 1,40; 95 %-KI: [0,56; 3,51]; $p = 0,477$).

In der Kategorie **Zielgelenkblutungen** traten während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab durchschnittlich 1,56 Blutungen (SD: 2,06) auf, verglichen mit 0,44 Blutungen (SD: 1,04) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Die nicht-adjustierte ABR betrug 2,30 (SD: 3,36) unter Marstacimab und 0,91 (SD: 2,11) unter der Routineprophylaxe. Die adjustierte ABR lag bei 2,21 (95 %-KI: [0,81; 6,07]) für Marstacimab und bei 0,91 (95 %-KI: [0,28; 2,91]) für die Routineprophylaxe. Der auf der adjustierten ABR basierende Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (*Rate Ratio*: 2,43; 95 %-KI: [0,52; 11,33]; $p = 0,259$).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zu Tag 180 zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	aktive Behandlungsphase N = 18 (mITT-Set) n (%)	Beobachtungsphase N = 18 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Patienten ohne Blutungen	9 (50,0)	7 (38,9)	1,29 [0,61; 2,70], 0,506 1,57 [0,42; 5,90], 0,503 11,11 [-21,15; 43,37], 0,500
Patienten ohne Zielgelenke	15 (83,3)	17 (94,4)	0,88 [0,70; 1,12], 0,297 0,29 [0,03; 3,14], 0,311 -11,11 [-31,32; 9,10], 0,281
KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab keine Blutungen zeigten, lag bei 9 (50,0 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Routineprophylaxe waren 7 Patienten (38,9 %) blutungsfrei. Der Behandlungseffekt ist statistisch nicht signifikant (RR: 1,29; 95 %-KI: [0,61; 2,70], $p = 0,506$).

Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab keine Zielgelenke zeigten, lag bei 15 (83,3 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Routineprophylaxe waren 17 Patienten (94,4 %) frei von Zielgelenken. Der Behandlungseffekt ist statistisch nicht signifikant (RR: 0,88; 95 %-KI: [0,70; 1,12], $p = 0,297$).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Patienten ohne Blutungen und Patienten ohne Zielgelenke für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zu Tag 360 zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	aktive Behandlungsphase N = 18 (mITT-Set) n (%)	Beobachtungsphase N = 18 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Patienten ohne Blutungen	7 (38,9)	7 (38,9)	1,00 [0,44; 2,27], 1,000 1,00 [0,26; 3,82], 1,000 0,00 [-31,85; 31,85], 1,000
Patienten ohne Zielgelenke	14 (77,8)	17 (94,4)	0,82 [0,63; 1,08], 0,161 0,21 [0,02; 2,06], 0,179 -16,67 [-38,59; 5,26], 0,136

KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes *Intention to Treat Set*; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab blieben 7 Patienten (38,9 %) blutungsfrei, der Behandlungseffekt ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (RR: 1,00; 95 %-KI: [0,44; 2,27], $p = >0,999$).

Ohne Zielgelenke waren bei Betrachtung von 12 Monaten in der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab 14 Patienten (77,8 %), der Behandlungseffekt ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (RR: 0,82; 95 %-KI: [0,63; 1,08], $p = 0,161$).

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3 FIX-Ersatztherapie– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von FIX-Ersatztherapie– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	Annualisierte Infusionsrate^a Die Anzahl an verabreichten Infusionen von Gerinnungsfaktor Bedarfsbehandlung von Blutungen, die im elektronischen Tagebuch oder den medizinischen Aufzeichnungen dokumentiert sind, wurden zur Berechnung der AIR für jeden Patienten und für jede Studienphase annualisiert. <u>Datenerhebung</u> Die zu erhebenden Daten wurden in ein elektronisches Tagebuch eingetragen.

Studie	Operationalisierung
	<u>Datenanalyse</u> Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 17. April 2023. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die AIR betrachtet. Diese wurde analog zur ABR wie folgt berechnet: $\text{AIR} = \frac{(\text{Anzahl an Infusionen in der Studie während des angegebenen Zeitraums}) \times 365,25}{\text{Tage in der jeweiligen Studienphase}}$ <i>Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population</i> Die Analyse erfolgte analog zur ABR. Zusätzlich werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten ohne Infusionen dargestellt. Annualisierter FIX-Verbrauch^b <u>Definition</u> Die Gesamtmengen an verabreichten FIX-Infusionen in internationalen Einheiten (IE) pro kg Körpergewicht zur Bedarfsbehandlung von Blutungen, die im elektronischen Tagebuch oder den medizinischen Aufzeichnungen dokumentiert sind wurden zur Berechnung des annualisierten FIX-Verbrauchs für jeden Patienten, dividiert durch das aktuellste gemessene Körpergewicht, und für jede Studienphase annualisiert. Während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase wurde die Bedarfsbehandlung von Blutungen mit FVIII-Infusionen nur mit der niedrigsten möglichen Dosierung erlaubt, in der 6-monatigen Beobachtungsphase war eine Einschränkung der Dosierung nicht vorgesehen. <u>Datenerhebung</u> Die zu erhebenden Daten wurden in ein elektronisches Tagebuch eingetragen. <u>Datenanalyse</u> Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 17. April 2023. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der annualisierte FIX-Verbrauch in I.E./kg betrachtet. Dieser wurde analog zur ABR wie folgt berechnet: $\text{Annualisierter FIX-Verbrauch} = \frac{(\text{Verbrauch in I.E./kg in der Studie während des angegebenen Zeitraums}) \times 365,25}{\text{Tage in der jeweiligen Studienphase}}$ <i>Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population</i> Es werden die Anzahl an Patienten, MW, Median, sowie Q1 und Q3 der beobachteten Werte für den annualisierten Verbrauch von Gerinnungsfaktor in I.E./kg für jede Studienphase dargestellt.
	a: Der Endpunkt AIR wurde nicht im CSR dargestellt und wird ausschließlich für das vorliegende Nutzendossier betrachtet. b: Der Endpunkt annualisierter FVIII-Verbrauch wurde abweichend vom CSR basierend auf dem Verbrauch von FVIII-Produkten für Bedarfsbehandlungen analysiert. ABR: Annualisierte Blutungsrate; AIR: Annualisierte Infusionsrate; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; LS-Mean: <i>Least Squares Mean</i>; mITT: <i>modified Intention to treat</i>; MW: Mittelwert; Q1: Quartil 1; Q3: Quartil 3

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FIX-Ersatztherapie in weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	nicht zutreffend ^a	nein	ja	nein	nein	nicht zutreffend ^a
a: Bei der Studie BASIS handelt es sich um eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nichtrandomisierte Studien nicht vorgesehen. ITT: <i>Intention to treat</i>						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie, die konsekutiv abläuft und deren Patienten in den beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Bei dem Endpunkt FIX-Ersatztherapie handelt es sich um einen etablierten klinischen Endpunkt, der objektiv gemessen werden kann. Daher ist davon auszugehen, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt hoch ist. Die Analysen der FIX-Ersatztherapie basieren auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (56). Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Der Endpunkt FIX-Ersatztherapie wird in der Studie BASIS anhand des mITT-Analyse Set ausgewertet, d. h. es werden nicht alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen werden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten haben, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Routineprophylaxe zu erwarten. Es ergibt sich, dass dieser Endpunkt trotz hohem Verzerrungspotenzial geeignet ist, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

Da die Vorgabe der Dosierung zur Bedarfsbehandlung von Blutungen mit FIX-Infusionen zwischen den Studienphasen nicht einheitlich war, ist die Interpretation eines Vergleiches des annualisierten FIX-Verbrauchs erschwert. Auf die Darstellung des Vergleichs wird daher verzichtet.

Der Vergleich der AIR wird als grundsätzlich sinnvoll erachtet. Es ist jedoch zu beachten, dass die uneinheitlichen Vorgaben zur Dosierung von FIX-Infusionen bei der Bedarfsbehandlung potenziell auch die Ergebnisse dieses Endpunkts beeinflussen können. Daher sollte die Interpretation der Ergebnisse mit entsprechender Vorsicht erfolgen.

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

Tabelle 4-57: Beobachtungsdauer in Tagen für FIX-Ersatztherapie für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab (mITT-Set)		Routineprophylaxe (mITT-Set)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
AIR/ Annualisierter FIX-Verbrauch – Beobachtungsdauer in Tagen				
12 Monate vs. 6 Monate	18	359,61 (6,06)	18	193,89 (17,03)
AIR: Annualisierte Infusionsrate; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SD: Standardabweichung				

Für die Endpunkte zur FIX-Ersatztherapie betrug die Beobachtungszeit für die 12-monatige aktive Behandlungsphase unter Marstacimab im Durchschnitt 360 Tage. Unter Routineprophylaxe betrug die Beobachtungsdauer im Durchschnitt 194 Tage.

Annualisierte Infusionsrate

Tabelle 4-58: Ergebnisse für annualisierte Infusionsrate für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Annualisierte Infusionsrate (AIR)	Marstacimab N = 18 (mITT-Set)	Routineprophylaxe N = 18 (mITT-Set)	Behandlungseffekt Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
Annualisierte Infusionsrate			
Patienten ohne Infusion	7 (38,9)	8 (44,4)	1,31 [0,46; 3,71] 0,616
Min	0	0	
Max	30	9	
Anzahl Infusionen	112	47	
MW (SD) Infusionen	6,22 (8,38)	2,61 (2,97)	
Median (Q1; Q3) Infusionen	3,50 (0,00; 8,00)	1,50 (0,00; 5,00)	
AIR (nicht adjustiert) (SD)	6,32 (8,48)	4,83 (5,46)	
AIR (adjustiert) [95 %-KI]	6,32 [3,07; 13,01]	4,84 [2,28; 10,29]	
AIR: Annualisierte Infusionsrate; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; Q1: Quartil 1; Q3: Quartil 3; SD: Standardabweichung			

Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Routineprophylaxe erhielten die Patienten durchschnittlich 2,61 Infusionen mit dem Gerinnungsfaktor FIX, während unter der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab im Durchschnitt 6,22 Infusionen benötigt wurden. Die adjustierte jährliche Infusionsrate (AIR) betrug unter Marstacimab 6,32, verglichen mit 4,84 unter Routineprophylaxe. Der Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (*Rate Ratio*: 1,31; 95 %-KI: [0,46; 3,71]; $p = 0,616$).

Annualisierter FIX-Verbrauch

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Annualisierter FIX-Verbrauch für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Gesamt Faktor-verbrauch	Marstacimab N = 18 (mITT-Set)	Routineprophylaxe N = 18 (mITT-Set)
Annualisierter FIX-Verbrauch (IE/kg)		
Min	0	0
Max	1517,22	1228,32
MW (SD)	296,83 (397,75)	284,97 (364,19)
Median (Q1; Q3)	172,67 (0,00; 465,36)	161,38 (0,00; 457,44)
LS-Mittel-wert [95 %-KI]	296,83 [114,16; 479,49]	284,97 [102,31; 467,64]
FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SD: Standardabweichung; Q1: Quartil 1; Q3: Quartil 3		

Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Routineprophylaxe erhielten die Patienten durchschnittlich 284,97 I.E./kg des Gerinnungsfaktors FIX (SD: 364,19), während unter der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab im Durchschnitt 296,83 I.E./kg (SD: 397,75) benötigt wurden.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.4 Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung der Endpunkte zum Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	EQ-5D VAS <u>Definition</u> Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe <i>European Quality of Life</i> (EuroQoL) zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Dieses besteht aus zwei Komponenten: Der erste Teil des Fragebogens dient der Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten in fünf verschiedenen Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/ Körperliche Beschwerden und Angst/ Niedergeschlagenheit); der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) einschätzen. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden Responderanalysen der EQ-5D VAS für jede Studienphase dargestellt. <u>Datenerhebung</u> Die EQ-5D VAS wurde zu <i>Baseline</i> der Beobachtungsphase erhoben, sowie eine Woche vor Beginn der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab. Im weiteren Verlauf der aktiven Behandlungsphase wurde die EQ-5D VAS zu Tag 0, 60, 120, 180, 240 und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welches in jedem Zentrum zur Verfügung stand. <u>Datenanalyse</u> Die Analysen für die EQ-5D VAS basieren auf dem Datenschnitt vom 17. April.2023. <i>Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population</i> Für die EQ-5D VAS erfolgten Responderanalysen mittels eines GLM mit negativ binomialer Verteilung, einer <i>Log-Link</i>-Funktion und Behandlung (Marstacimab oder Routineprophylaxe) als fester Effekt. Die MID lag bei einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenbreite) zu <i>Baseline</i>. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR Annahme ersetzt. Der Behandlungseffekt wird durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Zusätzlich wird das OR und die RD mit dem jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Weiterhin wird die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern angegeben. <i>Sensitivitätsanalysen</i> Analog zur maßgeblichen Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse für die EQ-5D VAS nach 12 Monaten unter der aktiven Behandlungsphase durchgeführt. <i>Supportive Analysen</i> Supportiv erfolgten stetige Analysen für die EQ-5D VAS anhand eines exakten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wird durch einen HL-Schätzer basierend auf den <i>Walsh-averages</i> mit 95 %-KI und p-Wert quantifiziert, außerdem wird die Veränderung zu <i>Baseline</i> dargestellt PGIC-H <u>Definition</u> Die PGIC-H misst mittels eines einzelnen <i>Items</i> den Gesamteindruck der Veränderung im Leben von Hämophilie-Patienten während der zwei verschiedenen Studienphasen der Studie BASIS. Bei der Antwortskala handelt es sich um eine 7-stufige kategoriale Antwortskala, die symmetrisch um den Wert „keine Veränderung“ (Wert 4) aufgebaut ist, mit

Studie	Operationalisierung
	jeweils 3 Stufen für Verbesserungen (Werte 1-3) bzw. Verschlechterungen (Werte 5-7). Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden Responderanalysen der PGIC-H für jede Studienphase dargestellt, die Werte sind dabei in Bezug auf den Ausgangszustand zu interpretieren. <u>Datenerhebung</u> Der PGIC-H wurde eine Woche vor Beginn der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab erhoben. Im weiteren Verlauf der aktiven Behandlungsphase wurde der PGIC-H zu Tag 60, 120, 180, 240 und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welches in jedem Zentrum zur Verfügung stand. <i>Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population</i> Die Analysen für die PGIC-H erfolgten analog zur EQ-5D VAS. Als Responder wurden diejenigen Patienten gewertet, die eine Verbesserung um mindestens einen Punkt gegenüber <i>Baseline</i> zeigten. <i>Sensitivitätsanalysen</i> Die Sensitivitätsanalysen für die PGIC-H erfolgten analog zur EQ-5D VAS. <i>Supportive Analysen</i> Die supportiven Analysen für die PGIC-H erfolgten analog zur EQ-5D VAS. EuroQoL: <i>European Quality of Life</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>; GLM: Generalisiertes lineares Modell; HL: Hodges-Lehmann; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares Mean</i>; MAR: <i>Missing At Random</i>; MID: Minimale bedeutsame Differenz; mITT: <i>modified Intention to treat</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Gesundheitszustand in weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	nicht zutreffend ^a	nein	ja	nein	nein	nicht zutreffend ^a
a: Bei der Studie BASIS handelt es sich um eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nichtrandomisierte Studien nicht vorgesehen. ITT: <i>Intention to treat</i>						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie, die konsekutiv abläuft und deren Patienten in den beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und PGIC-H erfolgten mit Kenntnis der Behandlung, daher kann eine objektive Bewertung des Endpunktes nicht gewährleistet werden.

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Tag 180 bzw. Tag 360 betrug die Rücklaufquote jeweils $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-63 und Tabelle 4-67).

Die Analysen für den EQ-5D VAS und für den PGIC-H basieren jeweils auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (56). Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Die Endpunkte werden in der Studie BASIS anhand des mITT-Analyse Set ausgewertet, d. h. es werden nicht alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen werden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten haben, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Routineprophylaxe zu erwarten. Es ergibt sich, dass dieser Endpunkt trotz hohem Verzerrungspotenzial geeignet ist, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

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

Tabelle 4-62: Beobachtungsdauer in Tagen für die Endpunkte zum Gesundheitszustand für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab (mITT-Set)		Routineprophylaxe (mITT-Set)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
EQ-5D VAS - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	18	177,61 (14,96)	18	161,33 (58,56)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	18	368,06 (15,58)	18	161,33 (58,56)
PGIC-H - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	18	164,06 (39,48)	16	181,38 (5,49)

Endpunkt	Marstacimab (mITT-Set)		Routineprophylaxe (mITT-Set)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	18	358,11 (46,37)	16	181,38 (5,49)
EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>				

Für die Endpunkte zum Gesundheitszustand betrug die Beobachtungszeit für die 6-monatige aktive Behandlung unter Marstacimab im Durchschnitt 178 (EQ-5D VAS) bzw. 164 (PGIC-H) Tage, für die 12-monatige aktive Behandlungsphase 368 (EQ-5D VAS) bzw. 358 (PGIC-H) Tage. Unter Routineprophylaxe betrug die Beobachtungszeit im Durchschnitt 161 (EQ-5D VAS) bzw. 181 (PGIC-H) Tage.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

EQ-5D VAS	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
Baseline	16/18 (88,9)	18/18 (100,0)
Tag 60	17/18 (94,4)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 120	13/18 (72,2)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 180	17/18 (94,4)	16/18 (88,9)
Tag 240	16/18 (88,9)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 360	18/18 (100,0)	16/18 ^a (88,9)
a: Für die Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Nutzendossier ist ein Vergleich von Tag 360 unter Marstacimab mit Tag 180 unter Routineprophylaxe geplant. Es wurde die Rücklaufquote für die Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe für Tag 360 von Tag 180 übernommen.		
EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; VAS: Visuelle Analogskala; n. b.: nicht berechnet		

Tabelle 4-64: Ergebnisse für EQ-5D VAS für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

EQ-5D VAS	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 18 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	1 (5,6)	2 (11,1)	0,63 [0,05; 8,63], 0,732 0,61 [0,04; 10,17], 0,729 -0,04 [-0,24; 0,16], 0,703
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala			

Die Responderanalyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe (RR: 0,63; 95 %-KI: [0,05; 8,63]; $p = 0,732$). Ein Patient (5,6 %) zeigte unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während 2 Patienten (11,1 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigten.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EQ-5D VAS für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) - weitere Untersuchungen

EQ-5D VAS	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 18 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	1 (5,6)	2 (11,1)	0,59 [0,05; 7,52], 0,685 0,56 [0,04; 8,69], 0,681 -0,04 [-0,23; 0,14], 0,643
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala			

Bei Betrachtung der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab bestätigt sich dieser Effekt (RR: 0,59; 95 %-KI: [0,05; 7,52]; $p = 0,685$). Ein Patient (5,6 %) zeigte unter

Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Behandlung. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die Ereignisraten unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Supportive Analyse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für EQ-5D VAS: Veränderung zu *Baseline* für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen

EQ-5D VAS	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Routineprophylaxe N = 18 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Behandlungseffekt HL-Schätzer [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS: Veränderung zu <i>Baseline</i>	4,93 (3,54)	0,87 (3,84)	2,43 [-6,17; 11,03] 0,580
EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Gesamtzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala; HL: Hodges-Lehmann			

Die stetige Analyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung unter Routineprophylaxe (HL-Schätzer für Differenz zwischen Studienphasen: 2,43; 95 %-KI: [-6,17; 11,03]; $p = 0,580$). Unter Marstacimab ergab sich eine geschätzte mediane Verbesserung um 4,93 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während sich unter Routineprophylaxe eine geschätzte mediane Verbesserung um 0,87 Punkte ergab.

PGIC-H

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für PGIC-H für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population - weitere Untersuchungen

PGIC-H	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
Tag 60	17/18 (94,4)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 120	14/18 (77,8)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 180	17/18 (94,4)	16/16 (100,0)
Tag 240	16/18 (88,9)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 360	18/18 (100,0)	16/16 ^a (100,0)
a: Für die Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Nutzendossier ist ein Vergleich von Tag 360 unter Marstacimab mit Tag 180 unter Routineprophylaxe geplant. Es wurde die Rücklaufquote für die Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe für Tag 360 von Tag 180 übernommen. mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n. b.: nicht berechnet; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für PGIC-H für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

PGIC-H	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 18 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
PGIC-H: Verbesserung um ≥ 1 Punkt ^a	17 (94,4)	6 (33,3)	2,98 [1,42; 6,24], 0,004 34,19 [3,42; 341,38], 0,003 0,62 [0,36; 0,88], <0,001
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Die Responderanalyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe (RR: 2,98; 95 %-KI: [1,42; 6,24]; p = 0,004). 17 Patienten (94,4%) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens einen Punkt gegenüber dem

Ausgangswert, während 6 Patienten (33,3 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigten.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-69: Ergebnisse für PGIC-H für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

PGIC-H	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 18 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
PGIC-H: Verbesserung um ≥ 1 Punkt ^a	18 (100,0)	6 (33,3)	3,18 [1,54; 6,57], 0,002 76,69 [3,87; 1521,76], 0,004 0,68 [0,46; 0,91], <0,001
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Bei Betrachtung der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab bestätigt sich dieser Effekt (RR: 3,18; 95 %-KI: [1,54; 6,57]; p = 0,002). 18 Patienten (100,0 %) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens einen Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Behandlung. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die Ereignisraten unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Supportive Analyse

Tabelle 4-70: Ergebnisse für PGIC-H für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen

PGIC-H	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Routineprophylaxe N = 18 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Behandlungseffekt HL-Schätzer [95 %-KI] p-Wert
PGIC-H	1,65 (0,36)	3,80 (0,38)	-2,22 [-3,33; -1,11] <0,001
KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Gesamtzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SE: Standardfehler; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i> ; HL: Hodges-Lehmann			

Die stetige Analyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung unter Routineprophylaxe (HL-Schätzer für Differenz zwischen Studienphasen: -2,22; 95 %-KI: [-3,33; -1,11]; $p < 0,001$). Unter Marstacimab ergab sich ein geschätzter medianer Wert von 1,65; was einer Verbesserung entspricht, während sich unter Routineprophylaxe ein medianer Wert von 3,80 ergab, was einer keiner Verbesserung entspricht.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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

4.3.2.3.5 Körperliche Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung der Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	<u>HJHS, Version 2.1</u> <u>Definition</u> Der HJHS-Fragebogen wurde auf Basis des Gilbert <i>Scores</i> der WFH entwickelt und validiert mit dem Ziel frühzeitige Anzeichen von Gelenkveränderungen erfassen zu können (69, 70). Von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal werden sechs Gelenke (linker Knöchel, rechter Knöchel, linker Ellbogen, rechter Ellenbogen, linkes Knie, rechtes Knie) auf einer Skala von 0 bis 20 nach den folgenden Kriterien bewertet: Schwellung (0~3), Dauer der Schwellung (0~1), Muskelatrophie (0~2), Krepitus (0~2), Flexionsverlust (0~3), Extensionsverlust (0~3), Gelenkschmerzen (0~2) und Kraft (0~4). Das Gangbild wird auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet, basierend auf Gehen, Treppensteigen, Laufen, Hüpfen auf einem Bein. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe der Punktzahlen für aller Gelenke plus der Gangbewertung (Bereich von 0 bis 124), wobei eine höhere Zahl eine schwerere Gelenkschädigung bedeutet (37). Qualifiziertes medizinisches Fachpersonal führte die Erhebung durch. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden Responderanalysen des HJHS für jede Studienphase dargestellt. <u>Datenerhebung</u> Der HJHS wurde zu <i>Baseline</i> der Beobachtungsphase erhoben. Während der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab wurde der HJHS zu Tag 0, 60, 180, 240, 300 und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welches in jedem Zentrum zur Verfügung stand.

Datenanalyse

Die Analysen zum HJHS basieren auf dem Datenschnitt vom 17. April 2023.

Der HJHS-Gesamtscore wurde nach der folgenden Formel berechnet, nicht auswertbare (NE) *Items* wurden ausgeschlossen:

$$\text{HJHS-Gesamtscore} = \frac{\text{Gesamtscore der evaluierten Items (ohne NE)}}{\text{möglicher maximaler Score der evaluierten Items (ohne NE)}} \times 124$$

Der HJHS-Gesamtscore wurde nicht ermittelt, wenn mehr als 20 % der *Items* fehlten (einschließlich NE-*Items*).

Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population

Für den HJHS erfolgten Responderanalysen mittels eines GLM mit negativ binomialer Verteilung, einer *Log-Link-Funktion* und Behandlung (Marstacimab oder Routineprophylaxe) als fester Effekt. Die MID lag bei einer Verbesserung um mindestens 19 Punkte (15 % der Skalenbreite) zu *Baseline*. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Der Behandlungseffekt wird durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Zusätzlich wird das OR und die RD mit dem jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Weiterhin wird ebenfalls die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern angegeben.

Sensitivitätsanalysen

Analog zur maßgeblichen Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse für den HJHS nach 12 Monaten unter der aktiven Behandlungsphase durchgeführt.

Supportive Analysen

Supportiv erfolgten stetige Analysen für den HJHS anhand eines exakten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wird durch einen HL-Schätzer basierend auf den *Walsh-averages* mit 95 %-KI und p-Wert quantifiziert, außerdem wird die Veränderung zu *Baseline* dargestellt.

HAL, Version 2 bzw. pedHAL

Definition

Die *Haemophilia Activities List, Version 2* (HAL) und pedHAL sind spezifische Messinstrumente, die den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei erwachsenen (≥ 17 Jahre; HAL) und jugendlichen (12-17 Jahre; pedHAL) Patienten mit Hämophilie messen.

Die HAL besteht insgesamt aus 42 *Items* untergliedert in 7 Domänen: Liegen/ Sitzen/ Knien/ Stehen (LSKS) (8 *Items*); Funktion der Beine (9 *Items*); Funktion der Arme (4 *Items*); Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel (3 *Items*); Eigenversorgung (5 *Items*); Tätigkeiten im Haushalt (6 *Items*); und Freizeitaktivitäten und Sport (7 *Items*). Ziel der Fragen ist zu erfassen, wie leicht die Aktivitäten dem Patienten fallen bzw. ob der Patient aufgrund seiner Hämophilie-Erkrankung Schwierigkeiten bei der Ausführung dieser Aktivitäten hat (40, 41). Berechnet werden können ein Gesamtscore, individuelle Domänen-Scores sowie ein Dreikomponenten-Score. Für den Dreikomponenten-Score werden *Items* aus 5 der 7 Domänen verwendet, die die folgenden drei Komponenten beinhalten: obere Extremitäten, einfache Aktivitäten der unteren Extremitäten und komplexe Aktivitäten der unteren Extremitäten. Höhere Werte bedeuten weniger funktionelle Einschränkungen bei der Ausführung von Aufgaben (40, 41). Jede Domäne bzw. jede Komponente oder die Gesamtauswertung muss eine Mindestanzahl gültiger Antworten aufweisen, ansonsten wurde die Bewertung auf "fehlend" gesetzt.

Studie	Operationalisierung
	Die pedHAL misst die Auswirkungen von Hämophilie auf das Funktionsniveau von Kindern und Jugendlichen in den folgenden 7 Domänen mit insgesamt 53 Items: Liegen/ Sitzen/ Knien/ Stehen (10 Items); Funktion der Beine (11 Items); Funktion der Arme (6 Items); Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel (3 Items); Eigenversorgung (9 Items); Tätigkeiten im Haushalt (3 Items); und Freizeitaktivitäten und Sport (11 Items). Es können Domänen-Scores sowie ein Gesamt-Score gebildet werden. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden Responderanalysen der HAL/pedHAL für jede Studienphase dargestellt. <u>Datenerhebung</u> Die HAL/pedHAL wurde zu <i>Baseline</i> der Beobachtungsphase erhoben, sowie eine Woche vor Beginn der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab. Im weiteren Verlauf der aktiven Behandlungsphase wurde die HAL/pedHAL zu Tag 0, 60, 120, 180, 240 und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welches in jedem Zentrum zur Verfügung stand. <u>Datenanalyse</u> Die Analysen zur HAL/pedHAL basieren auf dem Datenschnitt vom 17. April 2023. Antworten werden auf einer 6-stufigen Likert-Skala, die von "unmöglich" bis "niemals ein Problem" reicht, angegeben, wobei mehrere Items in der HAL und alle Items in der pedHAL die Option "trifft nicht zu" enthalten. Die Domänen-, Dreikomponenten- (HAL) und Gesamt-Scores werden mittels folgender Formel zu einer Skala von 0-100 transformiert: $\text{Normalisierter Score} = \frac{\text{Summe gültiger Items} - \text{Anzahl gültiger Items}}{5 \cdot (\text{Anzahl gültiger Items})} \times 100$ Höhere Werte weisen auf einen besseren Funktionsstatus hin. Die Werte werden nur berichtet, wenn die jeweils minimal notwendige Anzahl an gültigen Items (56) erreicht wurde. Andernfalls wurde der Score als fehlend betrachtet. <i>Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population</i> Die Analysen für die HAL/pedHAL erfolgten analog zum HJHS. Die MID einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenbreite entspricht hier einer Verbesserung um mindestens 15 Punkten zu <i>Baseline</i>. <i>Sensitivitätsanalysen</i> Die Sensitivitätsanalysen für die HAL/pedHAL erfolgten analog zum HJHS. <i>Supportive Analysen</i> Die supportiven Analysen für die HAL/pedHAL erfolgten analog zum HJHS. GLM: Generalisiertes lineares Modell; HAL: <i>Haemophilia Activities List</i>, Version 2; HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: <i>Least Squares Mean</i>; MAR: <i>Missing At Random</i>; MID: Minimale bedeutsame Differenz; mITT: <i>modified Intention to treat</i>; NE: Nicht auswertbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WFH: Weltverband der Hämophilie

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit in weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	nicht zutreffend ^a	nein	ja	nein	nein	nicht zutreffend ^a
a: Bei der Studie BASIS handelt es sich um eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nichtrandomisierte Studien nicht vorgesehen. ITT: <i>Intention to treat</i>						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie, die konsekutiv abläuft und deren Patienten in den beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkte *Hemophilia Joint Health Score*, *Haemophilia Activities List* und *Pediatric Haemophilia Activities List* erfolgte mit Kenntnis der Behandlung, daher ist eine objektive Bewertung des Endpunktes ausgeschlossen.

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Tag 180 bzw. Tag 360 betrug die Rücklaufquote bei allen Endpunkten in Bezug auf die körperliche Funktionsfähigkeit jeweils $\geq 70\%$ in jeweils beiden Behandlungsgruppen. Eine Ausnahme bildet lediglich der pedHAL zu Tag 120, für welchen das Analyseset jedoch nur vier Patienten umfasste (siehe Tabelle 4-74, Tabelle 4-78 und Tabelle 4-82).

Die Analysen für diese Endpunkte basieren auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (56). Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Die Endpunkte werden in der Studie BASIS anhand des mITT-Analyse Set ausgewertet, d. h. es werden nicht alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen werden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten haben, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Routineprophylaxe zu erwarten. Es ergibt sich, dass dieser Endpunkt trotz hohem Verzerrungspotenzial geeignet ist, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

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

Tabelle 4-73: Beobachtungsdauer in Tagen für die Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab (mITT-Set)		Routineprophylaxe (mITT-Set)	
	N	MW (SD)		N
HJHS - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	18	180,72 (4,30)	18	196,78 (16,10)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	18	368,06 (15,59)	18	196,78 (16,10)
HAL - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	14	172,07 (29,65)	14	154,50 (65,19)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	14	351,57 (48,85)	14	154,50 (65,19)
pedHAL - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	4	136,00 (60,61)	4	185,25 (6,02)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	4	381,00 (30,77)	4	185,25 (6,02)
HAL: <i>Haemophilia Activities List, Version 2</i> ; HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i> ; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>				

Für die Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit betrug die Beobachtungszeit für die 6-monatige aktive Behandlung unter Marstacimab im Durchschnitt zwischen 136 (pedHAL) und 181 (HJHS) Tage, für die 12-monatige aktive Behandlungsphase zwischen 352 (HAL) und 381 (pedHAL) Tage. Unter Routineprophylaxe betrug die Beobachtungsdauer im Durchschnitt zwischen 155 (HAL) und 197 (HJHS) Tage.

HJHS, Version 2.1

Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für HJHS (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

HJHS (Gesamtscore)	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
<i>Baseline</i>	18/18 (100,0)	18/18 (100,0)
Tag 60	18/18 (100,0)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 180	18/18 (100,0)	18/18 (100,0)
Tag 240	18/18 (100,0)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 300	18/18 (100,0)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 360	18/18 (100,0)	18/18 ^a (100,0)

a: Für die Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Nutzendossier ist ein Vergleich von Tag 360 unter Marstacimab mit Tag 180 unter Routineprophylaxe geplant. Es wurde die Rücklaufquote für die Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe für Tag 360 von Tag 180 übernommen.

HJHS: *Hemophilia Joint Health Score*; mITT-Set: modifiziertes *Intention to Treat Set*; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse

Tabelle 4-75: Ergebnisse für HJHS (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

HJHS (Gesamtscore)	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 18 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
HJHS: Verbesserung um ≥ 19 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	0 (0,0)	1 (5,6)	0,33 [0,01; 7,68], 0,492 0,32 [0,01; 8,27], 0,489 -0,06 [-0,16; 0,05], 0,304

a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet.

HJHS: *Hemophilia Joint Health Score*; KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes *Intention to Treat Set*; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Responderanalyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger

Behandlung unter Routineprophylaxe (RR: 0,33; 95 %-KI: [0,01; 7,68]; $p = 0,492$). Kein Patient zeigte unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 19 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während ein Patient (5,6 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigte.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-76: Ergebnisse für HJHS (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

HJHS (Gesamtscore)	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 18 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
HJHS: Verbesserung um ≥ 19 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	0 (0,0)	1 (5,6)	0,33 [0,01; 7,68], 0,492 0,32 [0,01; 8,27], 0,489 -0,06 [-0,16; 0,05], 0,304
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. HJHS: Hemophilia Joint Health Score; KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Bei Betrachtung der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab bestätigt sich Dieser Effekt (RR: 0,33; 95 %-KI: [0,01; 7,68]; $p = 0,492$). Kein Patient zeigte unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 19 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Behandlung. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die Ereignisraten unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Supportive Analyse

Tabelle 4-77: Ergebnisse für HJHS (Gesamtscore): Veränderung zu *Baseline* für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen

HJHS (Gesamtscore)	Marstacimab N = 18 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Routineprophylaxe N = 18 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Behandlungseffekt HL-Schätzer [95 %-KI] p-Wert
HJHS (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i>	-0,75 (1,40)	-0,75 (1,40)	-0,25 [-3,50; 3,00] 0,880
KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Gesamtzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SE: Standardfehler; HJHS: Hemophilia Joint Health Score; HL: Hodges-Lehmann			

Die stetige Analyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung unter Routineprophylaxe (HL-Schätzer für Differenz zwischen Studienphasen: -0,25; 95 %-KI: [-3,50; 3,00]; $p = 0,880$). Unter Marstacimab ergab sich eine geschätzte mediane Reduktion des HJHS um -0,75 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, was einer Verbesserung entspricht, während sich unter Routineprophylaxe ebenfalls eine geschätzte mediane Reduktion um -0,75 Punkte ergab.

HAL, Version 2

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für HAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

HAL (Gesamtscore)	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
<i>Baseline</i>	12/14 (85,7)	14/14 (100,0)
Tag 60	13/14 (92,9)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 120	12/14 (85,7)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 180	14/14 (100,0)	12/14 (85,7)
Tag 240	13/14 (92,9)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 360	14/14 (100,0)	12/14 ^a (85,7)
a: Für die Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Nutzendossier ist ein Vergleich von Tag 360 unter Marstacimab mit Tag 180 unter Routineprophylaxe geplant. Es wurde die Rücklaufquote für die Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe für Tag 360 von Tag 180 übernommen. HAL: <i>Haemophilia Activities List, Version 2</i>; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n. b.: nicht berechnet		

Tabelle 4-79: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

HAL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 14 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 14 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
HAL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	3 (21,4)	0 (0,0)	5,27 [0,27; 103,17], 0,274 6,39 [0,26; 157,41], 0,257 0,18 [-0,07; 0,43], 0,159
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. HAL: <i>Haemophilia Activities List</i> , Version 2; KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Die Responderanalyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe (RR: 5,27; 95 %-KI: [0,27; 103,17]; p = 0,274). 3 Patienten (21,4 %) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während kein Patient unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigte.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-80: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

HAL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 14 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 14 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
HAL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	2 (14,3)	0 (0,0)	4,76 [0,24; 92,86], 0,303 5,63 [0,23; 136,97], 0,288 0,16 [-0,08; 0,39], 0,192
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. HAL: <i>Haemophilia Activities List</i> , Version 2; KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Bei Betrachtung der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab bestätigt sich dieser Effekt (RR: 4,76; 95 %-KI: [0,24; 92,86]; p = 0,303). 2 Patienten (14,3 %) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu

Beginn der Behandlung. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die Ereignisraten unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Supportive Analyse

Tabelle 4-81: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore): Veränderung zu *Baseline* für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen

HAL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 14 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Routineprophylaxe N = 14 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Behandlungseffekt HL-Schätzer [95 %-KI] p-Wert
HAL (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i>	5,84 (4,12)	-3,51 (2,40)	9,44 [0,13; 18,74] 0,047
KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Gesamtzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SE: Standardfehler; HAL: <i>Haemophilia Activities List, Version 2</i> ; HL: Hodges-Lehmann			

Die stetige Analyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung unter Routineprophylaxe (HL-Schätzer für Differenz zwischen Studienphasen: -9,44; 95 %-KI: [0,13; 18,74]; p = 0,047). Unter Marstacimab ergab sich eine geschätzte mediane Verbesserung um 5,84 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während sich unter Routineprophylaxe eine geschätzte mediane Verschlechterung um -3,51 Punkte ergab.

pedHAL

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für pedHAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

pedHAL (Gesamtscore)	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
<i>Baseline</i>	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Tag 60	4/4 (100,0)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 120	2/4 (50,0)	n. b./n. b. (n. b.)

pedHAL (Gesamtscore)	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
Tag 180	3/4 (75,0)	4/4 (100,0)
Tag 240	3/4 (75,0)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 360	4/4 (100,0)	4/4 ^a (100,0)
a: Für die Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Nutzendossier ist ein Vergleich von Tag 360 unter Marstacimab mit Tag 180 unter Routineprophylaxe geplant. Es wurde die Rücklaufquote für die Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe für Tag 360 von Tag 180 übernommen. mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n. b.: nicht berechnet; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für pedHAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

pedHAL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 4 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 4 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
pedHAL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	1 (25,0)	0 (0,0)	3,00 [0,16; 57,36], 0,466 3,86 [0,12; 126,73], 0,449 0,25 [-0,17; 0,67], 0,248
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. KI: Konfidenzintervall; MAR: <i>Missing At Random</i>; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Die Responderanalyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe (RR: 3,00; 95 %-KI: [0,16; 57,36]; p = 0,466). 1 Patient (25,0 %) zeigte unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während keine Patienten unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigten.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-84: Ergebnisse für pedHAL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

pedHAL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 4 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 4 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
pedHAL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	2 (50,0)	0 (0,0)	5,00 [0,31; 79,94], 0,255 9,00 [0,30; 271,65], 0,206 0,50 [0,01; 0,99], 0,046
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Bei Betrachtung der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab bestätigt sich dieser Effekt (RR: 5,00; 95 %-KI: [0,31; 79,94]; p = 0,255). 2 Patienten (50,0 %) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Behandlung. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die Ereignisraten unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Supportive Analyse

Tabelle 4-85: Ergebnisse für pedHAL (Gesamtscore): Veränderung zu *Baseline* für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) – weitere Untersuchungen

pedHAL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 4 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Routineprophylaxe N = 4 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Behandlungseffekt HL-Schätzer [95 %-KI] p-Wert
pedHAL (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i>	2,45 (8,09)	1,84 (6,31)	-1,65 [-21,84; 18,54] 0,873
KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Gesamtzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SE: Standardfehler; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i> ; HL: Hodges-Lehmann			

Die stetige Analyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung unter Routineprophylaxe (HL-Schätzer für Differenz zwischen Studienphasen: 1,65; 95 %-KI: [-21,84; 18,54]; $p = 0,873$). Unter Marstacimab ergab sich eine geschätzte mediane Verbesserung um 2,45 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während sich unter Routineprophylaxe eine geschätzte mediane Verbesserung um 1,84 Punkte ergab.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	<u>Definition</u> Der Haem-A-QoL- und Haemo-QoL-Fragebogen sind spezifische Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei erwachsenen (≥ 17 Jahre; Haem-A-QoL) und jugendlichen (12-17 Jahre; Haemo-QoL) Patienten mit Hämophilie. Der Haem-A-QoL enthält 46 <i>Items</i> mit 10 Domänen, die den Gesundheitszustand in den folgenden Bereichen bewerten: Körperliche Gesundheit (5 <i>Items</i>); Gefühle (4 <i>Items</i>); Einstellung (5 <i>Items</i>); Sport und Freizeit (5 <i>Items</i>); Arbeit/Schule (4 <i>Items</i>); Zurechtkommen mit Hämophilie (3 <i>Items</i>); Behandlung (8 <i>Items</i>); Zukunft (5 <i>Items</i>); Familienplanung (4 <i>Items</i>); und Beziehungen oder Partnerschaft (3 <i>Items</i>) (43). Der Haemo-QoL enthält 77 <i>Items</i> mit 12 Domänen, die den Gesundheitszustand in den folgenden Bereichen bewerten: Körperliche Gesundheit (7 <i>Items</i>); Gefühle (8 <i>Items</i>); Einstellung (10 <i>Items</i>); Familie (8 <i>Items</i>); Freunde (4 <i>Items</i>); andere Personen (6 <i>Items</i>); Sport und Schule (9 <i>Items</i>); Zurechtkommen mit Hämophilie (7 <i>Items</i>); Behandlung (8 <i>Items</i>); wahrgenommene Unterstützung (4 <i>Items</i>); Zukunft (4 <i>Items</i>); und Beziehung (2 <i>Items</i>). Mit dem Fragebogen werden die letzten 4 Wochen erfasst. Antworten werden auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die von "niemals" bis "immer" reicht, angegeben. Wobei mehrere <i>Items</i> die Option "trifft nicht zu" enthalten. Die <i>Items</i> sind selbsterklärend und der Fragebogen kann in etwa 15 Minuten ausgefüllt werden. Es werden Domänen-Scores gebildet und diese wiederum zu einem Gesamtscore zusammengefasst wobei zu einer Skala von 0 bis 100 transformiert wird (43). Höhere Werte weisen auf eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. höhere Beeinträchtigungen hin. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden Responderanalysen der Haem-A-QoL/Haemo-QoL für jede Studienphase dargestellt. <u>Datenerhebung</u> Der Haem-A-QoL/Haemo-QoL wurde zu <i>Baseline</i> der Beobachtungsphase erhoben, sowie eine Woche vor Beginn der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab. Im weiteren Verlauf der aktiven Behandlungsphase wurde der Haem-A-QoL/Haemo-QoL zu Tag 0, 60, 120, 180, 240 und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welches in jedem Zentrum zur Verfügung stand.

Studie	Operationalisierung
	<u>Datenanalyse</u> Die Analysen zum Haem-A-QoL/Haemo-QoL basieren auf dem Datenschnitt vom 17. April 2023. Die Bewertungsmethode ist identisch für den Haem-A-QoL und Haemo-QoL. Antworten werden auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die von "niemals" bis "immer" reicht, angegeben, wobei mehrere <i>Items</i> im Haem-A-QoL die Option "trifft nicht zu" enthalten. Es werden Domänen-Scores gebildet und diese wiederum zu einem Gesamtscore zusammengefasst wobei zu einer Skala von 0 bis 100 transformiert wird (43). $\text{Gesamtscore} = \frac{\text{Rohwert} - \text{minimal möglicher Rohwert}}{\text{maximal möglicher Rohwert} - \text{minimal möglicher Rohwert}} \times 100$ Der Gesamtscore stellt die durchschnittliche Antwort auf gültigen <i>Items</i> dar, sofern die für die Skala minimal notwendige Anzahl an gültigen <i>Items</i> (56) erreicht wurde. Andernfalls wurde die TSS als fehlend betrachtet. <i>Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population</i> Für den Haem-A-QoL/Haemo-QoL erfolgten Responderanalysen mittels eines GLM mit negativ binomialer Verteilung, einer <i>Log-Link</i>-Funktion und Behandlung (Marstacimab oder Routineprophylaxe) als fester Effekt. Die MID lag bei einer Verbesserung um mindestens 19 Punkte (15 % der Skalenbreite) zu <i>Baseline</i>. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Der Behandlungseffekt wird durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Zusätzlich wird das OR und die RD mit dem jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Weiterhin wird ebenfalls die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern angegeben. <i>Sensitivitätsanalysen</i> Analog zur maßgeblichen Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Haem-A-QoL/Haemo-QoL nach 12 Monaten unter der aktiven Behandlungsphase durchgeführt. <i>Supportive Analysen</i> Supportiv erfolgten stetige Analysen für den Haem-A-QoL/Haemo-QoL anhand eines exakten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wird durch einen HL-Schätzer basierend auf den Walsh-averages mit 95 %-KI und p-Wert quantifiziert, außerdem wird die Veränderung zu <i>Baseline</i> dargestellt
	GLM: Generalisiertes lineares Modell; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i>; HL: Hodges-Lehmann; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: <i>Least Squares Mean</i>; MAR: <i>Missing At Random</i>; MID: Minimale bedeutsame Differenz; mITT: <i>modified Intention to treat</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TSS: <i>Transformed Scale Score</i>

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	nicht zutreffend ^a	nein	ja	nein	nein	nicht zutreffend ^a
a: Bei der Studie BASIS handelt es sich um eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nichtrandomisierte Studien nicht vorgesehen. ITT: <i>Intention to treat</i>						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie, die konsekutiv abläuft und deren Patienten in den beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkte Haem-A-QoL und für Haemo-QoL erfolgten mit Kenntnis der Behandlung, daher ist eine objektive Bewertung des Endpunktes ausgeschlossen.

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Tag 180 bzw. Tag 360 betrug die Rücklaufquote jeweils $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-89 und Tabelle 4-93).

Die Analysen für den Haemo-A-QoL und für den für Haemo-QoL basieren jeweils auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (56). Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Die Endpunkte werden in der Studie BASIS anhand des mITT-Analyse Set ausgewertet, d. h. es werden nicht alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen werden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten haben, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Routineprophylaxe zu erwarten. Es ergibt sich, dass dieser Endpunkt trotz hohem Verzerrungspotenzial geeignet ist, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

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

Tabelle 4-88: Beobachtungsdauer in Tagen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab (mITT-Set)		Routineprophylaxe (mITT-Set)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Haem-A-QoL - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	14	172,07 (29,65)	14	154,50 (65,19)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	14	351,57 (48,85)	14	154,50 (65,19)
Haemo-QoL - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	4	107,75 (55,67)	4	185,25 (6,02)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	4	335,50 (106,83)	4	185,25 (6,02)
Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> ; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i> ; mITT: <i>modified Intention to treat</i>				

Für die Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit betrug die Beobachtungszeit für die 6-monatige aktive Behandlung unter Marstacimab im Durchschnitt 172 (Haem-A-QoL) bzw. 108 (Haemo-QoL) Tage, für die 12-monatige aktive Behandlungsphase 352 (Haem-A-QoL) bzw. 336 (Haemo-QoL) Tage. Unter Routineprophylaxe betrug die Beobachtungsdauer im Durchschnitt 155 (Haem-A-QoL) bzw. 185 (Haemo-QoL) Tage.

Haem-A-QoL

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für Haem-A-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Haem-A-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
<i>Baseline</i>	12/14 (85,7)	14/14 (100,0)
Tag 60	13/14 (92,9)	n. b./n. b. (n. b.)

Haem-A-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
Tag 120	12/14 (85,7)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 180	14/14 (100,0)	12/14 (85,7)
Tag 240	13/14 (92,9)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 360	14/14 (100,0)	12/14 ^a (85,7)
a: Für die Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Nutzendossier ist ein Vergleich von Tag 360 unter Marstacimab mit Tag 180 unter Routineprophylaxe geplant. Es wurde die Rücklaufquote für die Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe für Tag 360 von Tag 180 übernommen. Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n. b.: nicht berechnet		

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Haem-A-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Haem-A-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 14 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 14 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Haem-A-QoL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	2 (14,3)	1 (7,1)	1,91 [0,19; 19,33], 0,584 2,09 [0,15; 28,69], 0,581 0,08 [-0,20; 0,36], 0,581
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Die Responderanalyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe (RR: 1,91; 95 %-KI: [0,19; 19,33]; p = 0,584). 2 Patienten (14,3 %) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während ein Patient (7,1 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigte.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Haem-A-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Haem-A-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 14 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 14 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Haem-A-QoL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	3 (21,4)	1 (7,1)	2,66 [0,31; 22,82], 0,373 3,15 [0,27; 37,25], 0,362 0,14 [-0,15; 0,44], 0,341
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> ; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Bei Betrachtung der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab bestätigt sich Dieser Effekt (RR: 2,66; 95 %-KI: [0,31; 22,82]; p = 0,373). 3 Patienten (21,4 %) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Behandlung. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die Ereignisraten unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Supportive Analyse

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Haem-A-QoL (Gesamtscore): Veränderung zu *Baseline* für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) - weitere Untersuchungen

Haem-A-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 14 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Routineprophylaxe N = 14 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Behandlungseffekt HL-Schätzer [95 %-KI] p-Wert
Haem-A-QoL (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i>	-6,27 (3,99)	-2,36 (3,56)	-3,83 [-13,30; 5,64] 0,427
KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Gesamtzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SE: Standardfehler; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> ; HL: Hodges-Lehmann			

Die stetige Analyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung

unter Routineprophylaxe (HL-Schätzer für Differenz zwischen Studienphasen: -3,83; 95 %-KI: [-13,30; 5,64]; $p = 0,427$). Unter Marstacimab ergab sich eine geschätzte mediane Reduktion des Haem-A-QoL um -6,27 Punkte, was einer Verbesserung entspricht, während sich unter Routineprophylaxe eine geschätzte mediane Verbesserung von -2,36 Punkten ergab.

Haemo-QoL

Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für Haemo-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Haemo-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)	Routineprophylaxe (mITT-Set) Patienten mit Erhebung/N (%)
Baseline	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Tag 60	4/4 (100,0)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 120	1/4 (25,0)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 180	3/4 (75,0)	4/4 (100,0)
Tag 240	2/4 (50,0)	n. b./n. b. (n. b.)
Tag 360	4/4 (100,0)	4/4 ^a (100,0)

a: Für die Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Nutzendossier ist ein Vergleich von Tag 360 unter Marstacimab mit Tag 180 unter Routineprophylaxe geplant. Es wurde die Rücklaufquote für die Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe für Tag 360 von Tag 180 übernommen.

Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents*; mITT-Set: modifiziertes *Intention to Treat Set*; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n. b.: nicht berechnet

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Haemo-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 180 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Haemo-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 4 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 4 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Haemo-QoL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	0 (0,0)	2 (50,0)	0,20 [0,01; 3,20], 0,255 0,11 [0,00; 3,35], 0,206 -0,50 [-0,99; -0,01], 0,046

Haemo-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 4 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 4 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i> ; MAR: <i>Missing At Random</i> ; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Die Responderanalyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe (RR: 0,20; 95 %-KI: [0,01; 3,20]; p = 0,255). Kein Patient zeigte unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während 2 Patienten (50,0 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigten.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Haemo-QoL (Gesamtscore) für Patienten mit Hämophilie B zu Tag 360 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Haemo-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 4 (mITT-Set) n (%)	Routine- prophylaxe N = 4 (mITT-Set) n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Haemo-QoL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ^a	1 (25,0)	2 (50,0)	0,50 [0,07; 3,55], 0,488 0,33 [0,02; 6,65], 0,472 -0,25 [-0,90; 0,40], 0,450
a: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter einer MAR-Annahme ersetzt. Die dadurch entstandenen Dezimalzahlen für die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis wurden auf ganze Zahlen gerundet. Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i> ; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Bei Betrachtung der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab bestätigt sich dieser Effekt (RR: 0,50; 95 %-KI: [0,07; 3,55]; p = 0,488). Ein Patient (25,0 %) zeigte unter Marstacimab eine Verbesserung um 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Behandlung. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die Ereignisraten unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Supportive Analyse

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Haemo-QoL (Gesamtscore): Veränderung zu *Baseline* für Patienten mit Hämophilie B zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population (supportive Analyse) - weitere Untersuchungen

Haemo-QoL (Gesamtscore)	Marstacimab N = 4 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Routineprophylaxe N = 4 (mITT-Set) HL-Schätzer (SE)	Behandlungseffekt HL-Schätzer [95 %-KI] p-Wert
Haemo-QoL (Gesamtscore): Veränderung zu <i>Baseline</i>	-5,15 (6,34)	-6,57 (7,62)	2,07 [-22,52; 26,66] 0,869
KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Gesamtzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SE: Standardfehler; HL: Hodges-Lehmann			

Die stetige Analyse nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung unter Routineprophylaxe (HL-Schätzer für Differenz zwischen Studienphasen: -2,07; 95 %-KI: [-22,52; 26,66]; p = 0,869). Unter Marstacimab ergab sich eine geschätzte mediane Reduktion des Haem-A-QoL um -5,15 Punkte, was einer Verbesserung entspricht, während sich unter Routineprophylaxe eine geschätzte mediane Verbesserung um -6,57 Punkte ergab.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.7 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS B7841005)	<u>Definition</u> Alle ab dem Zeitpunkt des Screenings aufgetretenen UE gehen in die UE-Bewertung ein. Während der 6-monatigen Beobachtungsphase wurden UE im Rahmen von zwei Klinikbesuchen und drei Anrufen erhoben, in der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase im Rahmen von neun Klinikbesuchen und fünf Anrufen. Zur Zusammenfassung der UE nach Behandlung (Routineprophylaxe versus Marstacimab) wurden alle UE, die während oder vor der ersten Dosis Routineprophylaxe bis vor der ersten Dosis Marstacimab auftraten, der Behandlung mit Routineprophylaxe zugeordnet. Alle UE, die während oder nach der ersten Dosis Marstacimab bis Studienende auftraten, wurden der Behandlung mit Marstacimab zugeordnet.^a UE wurden ab dem Zeitpunkt des Screenings kontinuierlich erhoben.

Zur Evaluierung der für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE
 - Gesamtrate UE jeglichen Schweregrads
 - Gesamtrate UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend)
 - Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE
 - Gesamtrate schwerer UE
 - Gesamtrate schwerer UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen(ergänzend)
 - Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.
- Schwerwiegende UE (SUE)
 - Gesamtrate SUE
 - Gesamtrate UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend) Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
 - Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)
- UE, die zum Tod führten
 - Gesamtrate
- UESI
 - COVID-19
 - Herzrhythmusstörungen
 - Embolische und thromboembolische Ereignisse
 - Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden
 - Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung
 - Hämorrhagien
 - Hepatische Störungen
 - Überempfindlichkeit
 - Bluthochdruck
 - Reaktionen an der Einstichstelle

Datenanalyse

Die Analysen zu den UE basieren auf dem Datenschnitt vom 10.März.2023

Maßgebliche Analyse anhand der All-Safety-Population

Für die unerwünschten Ereignisse erfolgten Responderanalysen mittels eines generalisierten linearen Modells (GLM) mit negativ binomialer Verteilung, einer *Log-Link-Funktion* und Behandlung (Marstacimab oder Routineprophylaxe) als fester Effekt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Es wird die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern angegeben. In der Analyse unberücksichtigt bleiben dabei jene Ereignisse, die zweifelsfrei dem Fortschreiten der Grunderkrankung zugeordnet werden konnten. Als solche erkrankungsbezogenen Ereignisse wurden Arthropathien, Hämarthrose und hämophile Arthropathie definiert. Raten unter Berücksichtigung dieser Ereignisse werden ergänzend dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	<i>Sensitivitätsanalyse</i> Analog zur maßgeblichen Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse für alle Endpunkte zur Verträglichkeit nach 12 Monaten unter der aktiven Behandlungsphase durchgeführt. a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 AE bzw. 9 TEAE, welche in der OP-Phase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die ATP-Phase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die OP-Phase als auch die ATP-Phase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der OP-Phase begannen und nicht noch einmal in der ATP-Phase gemeldet wurden, in der ATP-Phase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. AE: <i>Adverse Event</i>; ATP: Adenosintriphosphat; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CSR: <i>Clinical Study Report</i>; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; OP: Operation; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interessen..

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

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	--	nein	ja	nein	nein	--
ITT: Intention to treat						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie, die konsekutiv abläuft und deren Patienten in den beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Bei dem Endpunkt Verträglichkeit handelt es sich um einen etablierten klinischen Endpunkt, der objektiv gemessen werden kann. Daher ist davon auszugehen, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt hoch ist. Im Rahmen dieser Studien erfolgte die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse nach GCP. Die Auswertungen der Daten der sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden in der Studie BASIS auf anhand des All Safety Analysis Sets durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis ihrer Routineprophylaxe während der Beobachtungsphase erhalten haben. Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung

begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Da es während der Beobachtungsphase weniger Möglichkeiten für die Studienteilnehmer gab, UE zu melden, als während der Behandlungsphase, ist die Interpretation eines Vergleichs erschwert. Aus diesem Grund werden lediglich die deskriptiven Anzahlen der Patienten mit UE dargestellt.

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

Tabelle 4-99: Beobachtungsdauer in Tagen für Verträglichkeit für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab (All-Safety-Set)		Routineprophylaxe (All-Safety-Set)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Verträglichkeit - Beobachtungsdauer in Tagen				
6 Monate vs. 6 Monate	18	183,00 (0,00)	19	192,74 (17,30)
12 Monate vs. 6 Monate (Sensitivitätsanalyse)	18	369,78 (16,34)	19	192,74 (17,30)
MW: Mittelwert; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; SD: Standardabweichung				

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit betrug die Beobachtungszeit für die 6-monatige aktive Behandlung unter Marstacimab im Durchschnitt 183 Tage, unter der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase im Durchschnitt 370 Tage. Unter Routineprophylaxe betrug die Beobachtungsdauer im Durchschnitt 193 Tage.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (6 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population (BASIS) – weitere Untersuchungen

Patienten mit UE ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Gesamtraten UE		
UE jeglichen Schweregrades		
UE jeglichen Schweregrades	14 (77,8)	7 (36,8)
UE jeglichen Schweregrades mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	14 (77,8)	7 (36,8)

Patienten mit UE ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Schwere UE		
Schwere UE	1 (5,6)	1 (5,3)
Schwere UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	1 (5,6)	1 (5,3)
Schwerwiegende UE		
Schwerwiegende UE	0 (0,0)	1 (5,3)
Schwerwiegende UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	0 (0,0)	1 (5,3)
UE, die zum Tod führten		
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Tod führten mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten		
UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Studienabbruch führten		
UE, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Studienabbruch führten mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI		
UESI: COVID-19		
UE jeglichen Grades	3 (16,7)	1 (5,3)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Herzrhythmusstörungen		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Embolische und thromboembolische Ereignisse		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	1 (5,3)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	1 (5,3)
UESI: Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)

Patienten mit UE ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Hämorrhagien		
UE jeglichen Grades	4 (22,2)	1 (5,3)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Hepatische Störungen		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Überempfindlichkeit		
UE jeglichen Grades	1 (5,6)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Bluthochdruck		
UE jeglichen Grades	1 (5,6)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Reaktionen an der Einstichstelle		
UE jeglichen Grades	1 (5,6)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 UE bzw. 9 UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftreten (TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>), welche in der Beobachtungsphase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die aktive Behandlungsphase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die Beobachtungsphase als auch die aktive Behandlungsphase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der Beobachtungsphase begannen und nicht noch einmal in der aktiven Behandlungsphase gemeldet wurden, in der aktiven Behandlungsphase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CSR: <i>Clinical Study Report</i>; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten in der Analyse; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse		

Während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab traten bei 14 Patienten (77,8 %) **UE jeglichen Schweregrads** auf, verglichen mit 7 Patienten (36,8 %) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe.

Schwere UE traten während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe ebenfalls bei einem Patienten (5,3 %).

Während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab traten bei keinem Patienten **SUE** auf, während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe bei einem Patienten (5,3 %).

Keiner der Patienten brach die Behandlung während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe oder während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab ab.

Weder unter Marstacimab noch unter der Routineprophylaxe traten UE auf, die zum Tod oder zu einem Abbruch der Therapie oder der Studie führten.

UESI

Das UESI **COVID-19** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei 3 Patienten (16,7 %) auf, verglichen mit einem Patienten (5,3 %) unter 6-monatiger Beobachtung mit Routineprophylaxe. Das UESI **Embolische und thromboembolische Ereignisse** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei keinem Patienten auf, verglichen mit einem Patienten unter 6-monatiger Beobachtung mit Routineprophylaxe. Es handelte sich dabei um ein SUE. Das UESI **Hämorrhagien** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei 4 Patienten (22,2 %) auf, verglichen mit einem Patienten (5,3 %) unter 6-monatiger Beobachtung mit Routineprophylaxe. Das UESI **Überempfindlichkeit** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, verglichen mit keinem Patienten unter 6-monatiger Beobachtung mit Routineprophylaxe. Das UESI **Bluthochdruck** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, verglichen mit keinem Patienten unter 6-monatiger Beobachtung mit Routineprophylaxe. Das UESI **Reaktionen an der Einstichstelle** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, verglichen mit keinem Patienten unter 6-monatiger Beobachtung mit Routineprophylaxe.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (12 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Patienten mit UE ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Gesamtraten UE		
UE jeglichen Schweregrades		
UE jeglichen Schweregrades	16 (88,9)	7 (36,8)
UE jeglichen Schweregrades mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	16 (88,9)	7 (36,8)
Schwere UE		
Schwere UE	2 (11,1)	1 (5,3)
Schwere UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	2 (11,1)	1 (5,3)
Schwerwiegende UE		
Schwerwiegende UE	1 (5,6)	1 (5,3)
Schwerwiegende UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	1 (5,6)	1 (5,3)
UE, die zum Tod führten		
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Tod führten mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten		
UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Studienabbruch führten		
UE, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Studienabbruch führten mit erkrankungsbezogenen Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI		
UESI: COVID-19		
UE jeglichen Grades	5 (27,8)	1 (5,3)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Herzrhythmusstörungen		
UE jeglichen Grades	1 (5,6)	0 (0,0)

Patienten mit UE ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Embolische und thromboembolische Ereignisse		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	1 (5,3)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	1 (5,3)
UESI: Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Hämorrhagien		
UE jeglichen Grades	6 (33,3)	1 (5,3)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	1 (5,6)	0 (0,0)
UESI: Hepatische Störungen		
UE jeglichen Grades	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Überempfindlichkeit		
UE jeglichen Grades	2 (11,1)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Bluthochdruck		
UE jeglichen Grades	2 (11,1)	0 (0,0)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UESI: Reaktionen an der Einstichstelle		
UE jeglichen Grades	1 (5,6)	0 (0,0)

Patienten mit UE ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Schwere UE	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 UE bzw. 9 UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftreten (TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>), welche in der Beobachtungsphase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die aktive Behandlungsphase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die Beobachtungsphase als auch die aktive Behandlungsphase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der Beobachtungsphase begannen und nicht noch einmal in der aktiven Behandlungsphase gemeldet wurden, in der aktiven Behandlungsphase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CSR: <i>Clinical Study Report</i>; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten in der Analyse; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse		

Für die Sensitivitätsanalyse wurden die Raten der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Bei Betrachtung von 12 Monaten in der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab zeigten sich bei 16 Patienten (88,9 %) **UE jeglichen Schweregrads**. Unter Marstacimab zeigten sich bei 2 Patienten (11,1 %) **schwere UE**. Bei einem Patienten (5,6%) zeigte sich während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab **SUE**.

Keiner der Patienten brach die Behandlung während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe oder während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab ab.

UESI

Bei Betrachtung von 12 Monaten in der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab trat bei 5 Patienten (27,8 %) das **UESI COVID-19** auf. In keinem der Fälle handelte es sich um ein schweres UE oder SUE. Das **UESI Herzrhythmusstörungen** trat unter Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, verglichen mit keinem Patienten unter Routineprophylaxe. Das **UESI Embolische und thromboembolische Ereignisse** trat unter Marstacimab bei keinem Patienten auf, verglichen mit einem Patienten unter Routineprophylaxe. Es handelte sich dabei um ein SUE. Bei Betrachtung von 12 Monaten in der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab traten bei 6 Patienten (33,3 %) das **UESI Hämorrhagien** auf. In einem der Fälle (5,6 %) unter Marstacimab handelte es sich um ein SUE. Bei 2 Patienten (11,1 %) trat unter Marstacimab das **UESI Überempfindlichkeit** auf. In keinem der Fälle handelte es sich um ein schweres UE oder SUE. Außerdem trat unter Marstacimab bei 2 Patienten (11,1 %) das **UESI Bluthochdruck** auf. In keinem der Fälle handelte es sich um ein schweres UE oder SUE. Das **UESI Reaktionen an der Einstichstelle** trat unter Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, verglichen mit keinem Patienten unter 6-monatiger Beobachtung mit Routineprophylaxe.

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Jegliche UE/
Häufigkeit $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit $\geq 1\%$) für Patienten mit Hämophilie B
unter Marstacimab (6 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-
Population – weitere Untersuchungen

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety -Set) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	4 (22,2)	4 (21,1)
COVID-19 (PT)	3 (16,7)	1 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	3 (16,7)	1 (5,3)
Kontusion (PT)	2 (11,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	3 (16,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (16,7)	0 (0,0)
Kopfschmerzen (PT)	3 (16,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	3 (16,7)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gefäßerkrankungen (SOC)	3 (16,7)	0 (0,0)
Untersuchungen		
Untersuchungen (SOC)	2 (11,1)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	2 (11,1)	0 (0,0)

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety -Set) n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	1 (5,6)	2 (10,5)
a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 UE bzw. 9 UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftreten (TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>), welche in der Beobachtungsphase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die aktive Behandlungsphase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die Beobachtungsphase als auch die aktive Behandlungsphase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der Beobachtungsphase begannen und nicht noch einmal in der aktiven Behandlungsphase gemeldet wurden, in der aktiven Behandlungsphase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CSR: <i>Clinical Study Report</i>; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Im Vergleich der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab gegenüber der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe wiesen unter Marstacimab 4 Patienten (22,2 %) und unter Routineprophylaxe 4 Patienten (21,1 %) Infektionen und parasitäre Erkrankungen als häufige UE nach SOC auf. Der dazugehörige PT COVID-19 trat bei 3 Patienten (16,7 %) unter Marstacimab und einem Patienten (5,3 %) unter Routineprophylaxe. Bei 3 Patienten (16,7 %) unter Marstacimab und einem Patienten (5,3 %) unter Routineprophylaxe trat die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Der zugehörige PT Kontusion trat bei 2 Patienten (11,1 %) unter Marstacimab und bei keinem Patienten unter Routineprophylaxe auf. Darauf folgten bei jeweils 3 Patienten (16,7 %) unter Marstacimab und bei keinem Patienten unter Routineprophylaxe die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit der zugehörigen PT Kopfschmerzen auf, sowie die SOCs Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Gefäßerkrankungen. Bei jeweils 2 Patienten (11,1 %) unter Marstacimab und bei keinem Patienten unter Routineprophylaxe traten die SOC Untersuchungen und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Schließlich trat die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei einem Patienten (5,6 %) unter Marstacimab und bei 2 Patienten (10,5 %) unter Routineprophylaxe auf.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Jegliche UE/Häufigkeit ≥ 10 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (12 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety -Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety -Set) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	9 (50,0)	4 (21,1)
COVID-19 (PT)	4 (22,2)	1 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	4 (22,2)	1 (5,3)
Kontusion (PT)	3 (16,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	3 (16,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (16,7)	0 (0,0)
Kopfschmerzen (PT)	3 (16,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	4 (22,2)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen		
Gefäßerkrankungen (SOC)	4 (22,2)	0 (0,0)
Hypertonie (PT)	2 (11,1)	0 (0,0)
Untersuchungen		
Untersuchungen (SOC)	3 (16,7)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	4 (22,2)	0 (0,0)

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety -Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety -Set) n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	1 (5,6)	2 (10,5)
a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 UE bzw. 9 UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftreten (TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>), welche in der Beobachtungsphase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die aktive Behandlungsphase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die Beobachtungsphase als auch die aktive Behandlungsphase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der Beobachtungsphase begannen und nicht noch einmal in der aktiven Behandlungsphase gemeldet wurden, in der aktiven Behandlungsphase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CSR: <i>Clinical Study Report</i>; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Für die Sensitivitätsanalyse wurden die Raten der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Im Vergleich der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab mit der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe wiesen als häufige UE nach SOC unter Marstacimab 9 Patienten (50,0 %) die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Die zugehörige PT COVID-19 trat bei 4 Patienten (22,2 %) auf. Bei 4 Patienten (22,2 %) unter Marstacimab trat die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Die zugehörige PT Kontusion trat bei 3 Patienten (16,7 %) unter Marstacimab auf. Die Raten für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen des Nervensystems blieben gegenüber der Hauptanalyse unverändert. Die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und die SOC Gefäßerkrankungen zeigten bei Betrachtung der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase jeweils 4 Patienten (22,2 %). Die zur SOC Gefäßerkrankungen gehörende PT Hypertonie trat bei zwei Patienten (11,1 %) unter Marstacimab und keinen Patienten unter Routineprophylaxe auf. Bei 3 Patienten (16,7 %) trat unter Marstacimab die SOC Untersuchungen auf. Die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen trat über den 12-monatigen Zeitraum der aktiven Behandlungsphase bei 4 Patienten (22,2 %) auf. Die Raten für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums blieben gegenüber der Hauptanalyse unverändert.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Schwere UE/ Häufigkeit ≥ 5 % oder ≥ 10 Events und Häufigkeit ≥ 1 %) für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab (6 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population – weitere Untersuchungen

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0,0)	1 (5,3)
Infektiöse Enterokolitis (PT)	0 (0,0)	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1 (5,6)	0 (0,0)
Kopfschmerzen (PT)	1 (5,6)	0 (0,0)
a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 UE bzw. 9 UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftreten (TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>), welche in der Beobachtungsphase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die aktive Behandlungsphase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die Beobachtungsphase als auch die aktive Behandlungsphase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der Beobachtungsphase begannen und nicht noch einmal in der aktiven Behandlungsphase gemeldet wurden, in der aktiven Behandlungsphase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. CSR: <i>Clinical Study Report</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Im Vergleich der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab mit der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe traten als schwere UE bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten nach SOC bei einem Patienten (5,6 %) unter Marstacimab und keinem Patienten unter Routineprophylaxe Erkrankungen des Nervensystems auf. Dies beruhte auf dem PT Kopfschmerzen. Bei keinem Patienten unter Marstacimab und einem Patienten (5,3 %) unter Routineprophylaxe traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Dieses schwere UE beruhte auf dem PT Infektiöse Enterokolitis.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Schwere UE / Häufigkeit ≥ 5 % oder ≥ 10 Events und Häufigkeit ≥ 1 %) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (12 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0,0)	1 (5,3)
Infektiöse Enterokolitis (PT)	0 (0,0)	1 (5,3)

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1 (5,6)	0 (0,0)
Kopfschmerzen (PT)	1 (5,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	1 (5,6)	0 (0,0)
Harnstein (PT)	1 (5,6)	0 (0,0)
a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 UE bzw. 9 UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftreten (TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>), welche in der Beobachtungsphase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die aktive Behandlungsphase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die Beobachtungsphase als auch die aktive Behandlungsphase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der Beobachtungsphase begannen und nicht noch einmal in der aktiven Behandlungsphase gemeldet wurden, in der aktiven Behandlungsphase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. CSR: <i>Clinical Study Report</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: Systemorganklasse; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Sensitivitätsanalyse

Für die Sensitivitätsanalyse wurden die Raten der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Bei Betrachtung der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten auftraten, blieben die Raten bezüglich Erkrankungen des Nervensystems sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen unverändert zur Hauptanalyse. Neu hinzu kamen nach SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei einem Patienten (5,6 %) unter Marstacimab und keinen Patienten unter Routineprophylaxe. Dies beruhte auf dem PT Harnstein.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Schwerwiegende UE/ Häufigkeit ≥ 5 % oder ≥ 10 Events und Häufigkeit ≥ 1 %) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (6 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population – weitere Untersuchungen

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Produktprobleme		
Produktprobleme (SOC)	0 (0,0)	1 (5,3)
Verschluss eines Medizinprodukts (PT)	0 (0,0)	1 (5,3)

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 UE bzw. 9 UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftreten (TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>), welche in der Beobachtungsphase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die aktive Behandlungsphase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die Beobachtungsphase als auch die aktive Behandlungsphase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der Beobachtungsphase begannen und nicht noch einmal in der aktiven Behandlungsphase gemeldet wurden, in der aktiven Behandlungsphase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. CSR: <i>Clinical Study Report</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Im Vergleich der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab mit der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe traten als schwerwiegende UE bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten nach SOC bei keinem Patienten unter Marstacimab und einem Patienten (5,3%) unter Routineprophylaxe Produktprobleme auf. Dies beruhte auf dem PT Verschluss eines Medizinprodukts.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Verträglichkeit nach SOC und PT (Schwerwiegende UE/ Häufigkeit ≥ 5 % oder ≥ 10 Events und Häufigkeit ≥ 1 %) für Patienten mit Hämophilie B unter Marstacimab (12 Monate) und Routineprophylaxe (6 Monate) anhand der All-Safety-Population (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Patienten mit UE nach SOC und PT ^a	Marstacimab N = 18 (All-Safety-Set) n (%)	Routineprophylaxe N = 19 (All-Safety-Set) n (%)
Gefäßerkrankungen		
Gefäßerkrankungen (SOC)	1 (5,6)	0 (0,0)
Blutung (PT)	1 (5,6)	0 (0,0)
Produktprobleme		
Produktprobleme (SOC)	0 (0,0)	1 (5,3)
Verschluss eines Medizinprodukts (PT)	0 (0,0)	1 (5,3)
a: Im Interim-CSR der Studie BASIS wurden 15 UE bzw. 9 UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftreten (TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>), welche in der Beobachtungsphase erstmals aufgetreten sind und zum Zeitpunkt des Übertritts in die aktive Behandlungsphase noch nicht aufgelöst waren, sowohl als unerwünschte Ereignisse für die Beobachtungsphase als auch die aktive Behandlungsphase gewertet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Analysen für die Erstellung des Nutzendossiers angepasst, sodass UE, die in der Beobachtungsphase begannen und nicht noch einmal in der aktiven Behandlungsphase gemeldet wurden, in der aktiven Behandlungsphase nicht gezählt wurden. Eine entsprechende Anpassung der Auswertungen wird auch im finalen CSR übernommen. CSR: <i>Clinical Study Report</i>; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Sensitivitätsanalyse

Für die Sensitivitätsanalyse wurden die Raten der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab mit denen der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe verglichen. Die Raten für die Routineprophylaxe sind daher identisch mit denen aus der Hauptanalyse.

Bei Betrachtung der schwerwiegenden UE, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten auftraten, blieben die Raten bezüglich Produktproblemen unverändert zur Hauptanalyse. Neu hinzu kamen nach SOC Gefäßerkrankungen bei einem Patienten (5,6 %) unter Marstacimab und keinem Patienten unter Routineprophylaxe. Dies beruhte auf dem PT Blutung.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Ziel einer Subgruppenanalyse ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen, Behandlungsspezifika und weiteren Merkmalen aufzudecken. Wie das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden (Version 7.0) darlegt, sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen kritisch zu diskutieren (7). Dies trifft insbesondere auf post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zu.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Im vorliegenden Fall werden für die Analysen des intra-individuellen Vergleichs der Studie BASIS zu den dargestellten Endpunkten je 3 Subgruppenanalysen betrachtet. Dies ergibt $3 \cdot 16 = 48$ medizinisch zu beurteilende Einzeltests.

Dementsprechend ergeben sich für die 48 Einzeltests schätzungsweise $2 (48 \cdot 0,05)$ zu erwartende falsch-positive Ergebnisse des Interaktionstests.

Die vorliegenden Subgruppenanalysen haben aus statistischer Sicht einen rein explorativen Charakter und sollten ohne medizinische oder andere Rationale nicht im Sinne einer konfirmatorischen Analyse interpretiert werden.

Für welche Endpunkte Subgruppenanalysen geplant bzw. post hoc durchgeführt wurden, wird in Tabelle 4-108 zusammengefasst. Tabelle 4-109 gibt einen Überblick über die p-Werte der betrachteten Interaktionsterme.

Alle Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-108 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt		Alter	Region	Abstammung
Mortalität		a	a	a
Morbidity: Blutungsereignisse	Gesamtblutungen (behandelt/unbehandelt)	○	○	○
	Behandelte Blutungen	○	○	○
	Unbehandelte Blutungen	○	○	○
	Spontane Blutungen	○	○	○
	Traumatische Blutungen	○	○	○
	Gewebeblutungen	○	○	○
	Gelenkblutungen	○	○	○
	Zielgelenkblutungen	○	○	○
	Patienten ohne Blutungen	○	○	○
	Patienten ohne Zielgelenke	○	○	○
Morbidity: FIX-Ersatztherapie	Annualisierte Infusionsrate (AIR)	○	○	○
	Annualisierter FIX-Verbrauch	a	a	a
Morbidity: Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	○	○	○
	PGIC-H	○	○	○
Morbidity: Körperliche Funktionsfähigkeit	<i>Hemophilia Joint Health Score (HJHS)</i>	○	○	○
	<i>Haemophilia Activities List (HAL) bzw. pedHAL</i>	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<i>Haemophilia Quality of Life (Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL)</i>	○	○	○
Verträglichkeit		a	a	a
a: Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt, weswegen keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt AIR: Annualisierte Infusionsrate; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>; FIX: Faktor IX; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i>; HAL: <i>Haemophilia Activities List</i>; HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i>; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i>; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie BASIS

Endpunkt		Alter	Region	Abstammung
Mortalität		a	a	a
Morbidity: Blutungsereignisse	Gesamtblutungen (behandelt/unbehandelt)	n. b.	n. b.	0,404
	Behandelte Blutungen	n. b.	n. b.	0,463
	Unbehandelte Blutungen	n. b.	n. b.	0,572
	Spontane Blutungen	n. b.	n. b.	0,810
	Traumatische Blutungen	n. b.	n. b.	0,021
	Gewebeblutungen	n. b.	n. b.	0,118
	Gelenkblutungen	n. b.	n. b.	0,547
	Zielgelenkblutungen	n. b.	n. b.	0,734
	Patienten ohne Blutungen	n. b.	n. b.	n. b.
	Patienten ohne Zielgelenke	n. b.	n. b.	n. b.
Morbidity: FIX-Ersatztherapie	Annualisierte Infusionsrate (AIR)	n. b.	n. b.	0,493
	Annualisierter FIX-Verbrauch	a	a	a
Morbidity: Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	n. b.	n. b.	n. b.
	PGIC-H	n. b.	n. b.	n. b.
Morbidity: Körperliche Funktionsfähigkeit	<i>Hemophilia Joint Health Score</i> (HJHS)	n. b.	n. b.	n. b.
	<i>Haemophilia Activities List</i> (HAL) bzw. pedHAL	n. b.	n. b.	n. b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<i>Haemophilia Quality of Life</i> (Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL)	n. b.	n. b.	n. b.
Verträglichkeit		a	a	a

a: Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt, weswegen keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.
n. b.: nicht berechnet, da die Kriterien (mindestens 10 Patienten und/oder mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen) nicht erfüllt wurden

AIR: Annualisierte Infusionsrate; EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*;
FIX: Faktor IX; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents*; HAL: *Haemophilia Activities List*; HJHS: *Hemophilia Joint Health Score*; pedHAL: *pediatric Haemophilia Activities List*; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change – Hemophilia*;
PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

4.3.2.3.3.8.1 Blutungsereignisse

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für traumatische Blutungen für Patienten mit Hämophilie B im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand der mITT-Population – weitere Untersuchungen

Annualisierte Blutungsrate (ABR)	Marstacimab (mITT-Set) N Rate [95 %-KI]	Routineprophylaxe (mITT-Set) N Rate [95 %-KI]	Behandlungseffekt RR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert des Interaktionstests
Annualisierte Blutungsrate (ABR) für traumatische Blutungen				
Abstammung				
Andere	7 n. b. [n. b.; n. b.]	7 n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	0,021
Weiß	11 3,48 [1,03; 11,75]	11 0,56 [0,11; 2,81]	6,27 [0,83; 47,49] 0,076	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; mITT-Set: modifiziertes <i>Intention to Treat Set</i> ; N: Anzahl an Studienteilnehmern in der Analyse; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; RR: Relatives Risiko				

Für den Endpunkt **ABR für traumatische Blutungen** ergeben sich potenzielle Effektmodifikationen in den folgenden Subgruppenmerkmalen:

- Abstammung ($p = 0,021$). Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte der Effekt nur für die Kategorie „Weiß“ berechnet werden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-111: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikation [Quelle]
BASIS (B7841005)	ClinicalTrials.gov (57) EU-CTR (58)	ja (65)	Nein
B7841007 ^a	ClinicalTrials.gov (59) ICTRP (60, 61)	ja (66)	Nein
a: Die Ergebnisse der Langzeitstudie B7841007 befinden sich im Anhang 4-G EU: Europäische Union; EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i> ; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>			

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab liegen als bestverfügbare Evidenz vergleichende Daten der pivotalen, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-III Studie BASIS vor.

Die Studie besteht aus einer 6-monatigen Beobachtungsphase, in welcher die Patienten ihre verschriebene Routinebehandlung (Prophylaxetherapie oder *On-Demand*-Behandlung mit Faktorerersatzprodukten bzw. *Bypass*-Therapien) erhalten, gefolgt von einer aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab über einen Zeitraum von 12 Monaten. Dieses Studiendesign erlaubt es der Studie BASIS, im Rahmen der Nutzenbewertung einen intra-individuellen Vergleich von Marstacimab gegenüber einer Standardtherapie mit Gerinnungsfaktoren für Patienten mit Hämophilie B durchzuführen.

Durch den genetisch bedingten FIX-Mangel müssen Patienten mit Hämophilie B mit dem fehlenden Gerinnungsfaktor behandelt werden, um Blutungsereignisse zu vermeiden. Wenn die Gerinnungsfaktoren abgesetzt werden, wird der ursprüngliche Krankheitszustand wiederhergestellt (13, 14). Aufgrund dieser besonderen Charakteristik der Hämophilie sind intra-individuelle Vergleiche in der Indikation besonders gut geeignet und von den Zulassungsbehörden akzeptiert (71, 72).

Die Behandlungsgruppen der Studie BASIS verlaufen konsekutiv und sind in Bezug auf die Patienten identisch. Dadurch sind die prognostischen Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen, ähnlich wie bei einer Randomisierung, gleichverteilt und es wird nicht von einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse ausgegangen. Auch ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene und damit die Aussagekraft der Ergebnisse ähnlich einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie eingeschätzt. Damit entspricht die Studie BASIS gemäß §5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe IIb (2).

Die Studienpopulation lässt sich hinsichtlich der Patientencharakteristika und der krankheitsspezifischen Eigenschaften gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Alle Endpunkte der Studie BASIS im vorliegenden Nutzendossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Marstacimab herangezogen wurden, sind patientenrelevant, wurden mit validen Instrumenten erhoben und mittels adäquater Methoden analysiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Marstacimab gegenüber einer Routineprophylaxe sind klinisch relevante Ergebnisse und aus Sicht von Pfizer Pharma GmbH geeignet einen Zusatznutzen mit der Aussagekraft eines Anhaltspunktes abzuleiten.

Nach Beendigung der Studie BASIS hatten die Patienten die Möglichkeit in die Langzeitstudie B7841007 eingeschlossen zu werden. Es liegen deswegen gegenüber *Baseline* vergleichende Daten zur Langzeit-Wirksamkeit und -Verträglichkeit von Marstacimab aus der Studie B7841007 vor, die ergänzend zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Anhang 4-G.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Hämophilie B ist eine chronische Erkrankung, die X-gonosomal rezessiv vererbt wird und durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor IX gekennzeichnet ist (13). Maßgeblich für das Krankheitsbild und die Schwere der Erkrankung ist die Restaktivität des Gerinnungsfaktors (8). Ein besonders hohes Blutungsrisiko besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität < 1 %) (14). Eine rasche Behandlung aller Blutungsepisoden ist von entscheidender Bedeutung, um sowohl die unmittelbaren Symptome, wie Schmerzen und Schwellungen zu behandeln, als auch die Langzeitfolgen zu begrenzen (14, 25). Hierzu sind regelmäßige intravenöse Injektionen mit FIX-Ersatzprodukten notwendig (27, 73). Die derzeitigen prophylaktischen Standardbehandlungen mit intravenösen FIX-Ersatzprodukten haben zwar die klinischen Ergebnisse für Hämophilie B-Patienten verbessert, das Auftreten von Blutungen und Gelenkschädigungen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (18, 74, 75). Zudem führt der hohe Behandlungsaufwand und die häufigen Infusionen zu einer schlechten Einhaltung der Prophylaxeschemata (14, 76), wodurch es vermehrt zu Blutungen in die Gelenke kommen kann und letztendlich zur Degradation der Gelenke (14). Vor allem Jugendliche, die sich im Übergang zum Erwachsenwerden befinden, haben eher eine geringere Therapietreue und das obwohl gerade in dieser Phase des Lebens eine hohe Therapieadhärenz wichtig ist, um Folgeschäden zu vermeiden.

Folglich besteht weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapieoptionen, die einfach zu verabreichen sind, ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweisen und seltener angewendet werden müssen.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (*Immunoglobulin gamma-1 with lambda light chains*, IgG1 lambda), der gegen den *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) gerichtet ist und subkutan s.c. verabreicht werden kann. Durch die Hemmung des TFPI durch Marstacimab werden die gerinnungsfördernden aktivierter Blutgerinnungsfaktor X (aktivierter Faktor X, FXa)- und aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII (aktivierter Faktor VII, FVIIa)-*Tissue-Factor* (TF)-Aktivitäten erhöht, und damit die Gerinnung bei Patienten mit Hämophilie

verbessert. Im Gegensatz zu den intravenösen Behandlungsoptionen von Faktorerersatzprodukten, kann Marstacimab aufgrund der SC Verabreichungsform die Verordnungs- und Adhärenzraten verbessern. Marstacimab hat das Potenzial, die Behandlungslast für Hämophilie-Patienten zu verringern, da es eine einmal wöchentliche, feststehende und gewichtsunabhängige Dosis über einen vorgefüllten Pen ermöglicht. Dadurch reduziert sich die Anzahl der Injektionen und es entfällt das Aufziehen der Dosis sowie die Notwendigkeit, einem komplizierten Dosierungsplan zu folgen.

Ergebnisse, die zur Ableitung des Zusatznutzens beitragen

Zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der intra-individuelle Vergleich aus der pivotalen Studie BASIS, die bereits im Zulassungsprozess der EMA für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit akzeptiert wurde, herangezogen. Es liegen vergleichende Daten zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, sowie deskriptive Daten zur Nutzendimension Verträglichkeit. Die Studienpopulation weist in Bezug auf demografische und krankheitsspezifische Charakteristika eine hinreichende Ähnlichkeit zur Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets auf. Die Studie BASIS wurde primär in westlichen Industrieländern in Europa und Nordamerika durchgeführt und der Großteil der Patienten war kaukasischer Abstammung. Subgruppenanalysen nach Abstammung zeigten keine Effektmodifikationen. Daher sind die Ergebnisse der Studie BASIS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, liegen mit der Studie BASIS Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Marstacimab gegenüber der vom G-BA benannten zVT vor, die hinsichtlich ihrer Validität und Qualität Aussagen zum Zusatznutzen mit der Aussagekraft eines Anhaltspunktes zulassen. Von den 18 mit Marstacimab behandelten Hämophilie B Patienten haben alle Patienten die aktive Behandlungsphase von 12 Monaten abgeschlossen (Datenschnitt 17. April 2023). Die nachfolgende Tabelle 4-112 gibt einen Überblick der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Marstacimab gegenüber der FIX-Prophylaxe auf Endpunktebene.

Ergänzend zur Studie BASIS werden die Ergebnisse der Langzeitstudie B7841007 dargestellt und diskutiert. Nach Abschluss der Studie BASIS hatten die Patienten die Möglichkeit, in die Langzeitstudie überzugehen, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Marstacimab bewerten zu können (66). Von den 18 Patienten, die die Studie BASIS abgeschlossen hatten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 09. Oktober 2023 insgesamt 17 Patienten in die Langzeitstudie eingeschlossen und es liegen Daten mit bis zu ca. einem Jahr und 5 Monaten für die Langzeitbehandlung mit Marstacimab vor. Die Ergebnisse für patientenberichtete Endpunkte werden für den Datenschnitt vom 10. März 2023 dargestellt, hierbei liegen Daten mit bis zu ca. 7 Monaten für die Langzeitbehandlung mit Marstacimab vor. Bezüglich der in Tabelle 4-42 aufgelisteten demografischen Charakteristika sind die Patienten zu beiden Datenschnitten der Langzeitstudie mit denen der Studie BASIS vergleichbar. Ein weiterer Datenschnitt für die Studie B7841007 wurde am 24. Februar 2024 durchgeführt, welcher jedoch nicht für Zulassungszwecke verwendet wurde.

Tabelle 4-112: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Tod jeglicher Ursache	Darstellung im Rahmen der UE	Kein Zusatznutzen
Morbidität		
Blutungsereignisse		Kein Zusatznutzen
ABR Gesamtblutungen	Adjustierte ABR: 5,15 [2,73; 9,72]; 3,84 [1,95; 7,57] Rate Ratio: 1,34 [0,53; 3,39]; p = 0,536	
Detaillierte Darstellung der Blutungsereignisse:		
ABR behandelte Blutungen	Adjustierte ABR: 4,60 [2,30; 9,19]; 3,27 [1,56; 6,84] Rate Ratio: 1,41 [0,51; 3,88]; p = 0,507	
ABR unbehandelte Blutungen	Adjustierte ABR: 0,53 [0,19; 1,49]; 0,57 [0,18; 1,82] Rate Ratio: 0,93 [0,20; 4,37]; p = 0,923	
ABR spontane Blutungen	Adjustierte ABR: 2,88 [1,50; 5,51]; 2,92 [1,47; 5,78] Rate Ratio: 0,99 [0,38; 2,54]; p = 0,977	
ABR traumatische Blutungen	Adjustierte ABR: 2,21 [0,88; 5,57]; 0,93 [0,31; 2,77] Rate Ratio: 2,39 [0,57; 10,03]; p = 0,233	
ABR Gewebeblutungen	Adjustierte ABR: 1,49 [0,69; 3,25]; 1,26 [0,52; 3,03] Rate Ratio: 1,19 [0,37; 3,84]; p = 0,775	
ABR Gelenkblutungen	Adjustierte ABR: 3,78 [2,03; 7,01]; 2,70 [1,37; 5,35] Rate Ratio: 1,40 [0,56; 3,51]; p = 0,477	
ABR Zielgelenkblutungen	Adjustierte ABR: 2,21 [0,81; 6,07]; 0,91 [0,28; 2,91] Rate Ratio: 2,43 [0,52; 11,33]; p = 0,259	
Patienten ohne Blutungen	9 (50,0); 7 (38,9) Risk Ratio: 1,29 [0,61; 2,70]; p = 0,506	
Patienten ohne Zielgelenke	15 (83,3); 17 (94,4) Risk Ratio: 0,88 [0,70; 1,12]; p = 0,297	
FIX-Ersatztherapie		
Annualisierte Infusionsrate (AIR)	Adjustierte AIR: 6,32 [3,07; 13,01]; 4,84 [2,28; 10,19] Rate Ratio: 1,31 [0,46; 3,71]; p = 0,616	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	1 (5,6); 2 (11,1) Risk Ratio: 0,63 [0,05; 8,63]; p = 0,732	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
PGIC-H	17 (94,4); 6 (33,3) Risk Ratio: 2,98 [1,42; 6,24]; p = 0,004	
Körperliche Funktionsfähigkeit		
Hemophilia Joint Health Score (HJHS)	0 (0,0); 1 (5,6) Risk Ratio: 0,33 [0,01; 7,68]; p = 0,492	
Haemophilia Activities List (HAL) bzw. pedHAL	3 (21,4); 0 (0,0) Risk Ratio: 5,27 [0,27; 103,17]; p = 0,274 1 (25,0); 0 (0,0) Risk Ratio: 3,00 [0,16; 57,36]; p = 0,466	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Haemophilia Quality of Life (Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL)	2 (14,3); 1 (7,1) Risk Ratio: 1,91 [0,19; 19,33]; p = 0,584 0 (0,0); 2 (50,0) Risk Ratio: 0,20 [0,01; 3,20]; p = 0,255	
Verträglichkeit		
UE jeglichen Schweregrades	14 (77,8); 7 (36,8)	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	1 (5,6); 1 (5,3)	
SUE	0 (0,0); 1 (5,3)	
UE, die zum Tod führten	0 (0,0); 0 (0,0)	
UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0,0); 0 (0,0)	
UE, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI		
UESI: COVID-19		
UE jeglichen Grades	3 (16,7); 1 (5,3)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Herzrhythmusstörungen		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
UESI: Embolische und thromboembolische Ereignisse		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 1 (5,3)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 1 (5,3)	
UESI: Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Hämorrhagien		
UE jeglichen Grades	4 (22,2); 1 (5,3)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Hepatische Störungen		
UE jeglichen Grades	0 (0,0); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Überempfindlichkeit		
UE jeglichen Grades	1 (5,6); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Bluthochdruck		
UE jeglichen Grades	1 (5,6); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UESI: Reaktionen an der Einstichstelle		
UE jeglichen Grades	1 (5,6); 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0); 0 (0,0)	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI])/ Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SUE	0 (0,0); 0 (0,0)	
UE nach SOC und PT: Jegliche UE (Häufigkeit ≥10% oder ≥10 Ereignisse und Häufigkeit ≥1%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	4 (22,2); 4 (21,1)	
COVID-19 (PT)	3 (16,7); 1 (5,3)	
Pharyngitis (PT)	2 (11,1); 1 (5,3)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	3 (16,7); 1 (5,3)	
Kontusion (PT)	2 (11,1); 0 (0,0)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Kopfschmerzen (PT)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Gefäßerkrankungen		
Gefäßerkrankungen (SOC)	3 (16,7); 0 (0,0)	
Untersuchungen		
Untersuchungen (SOC)	2 (11,1); 0 (0,0)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	2 (11,1); 0 (0,0)	

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Knochenerkrankungen (SOC)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	1 (5,6); 2 (10,5)	
UE nach SOC und PT: Schwere / Häufigkeit ≥ 10 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %)		
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1 (5,6); 0 (0,0)	
Kopfschmerzen (PT)	1 (5,6); 0 (0,0)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0,0); 1 (5,3)	
Infektiöse Enterokolitis (PT)	0 (0,0); 1 (5,3)	
UE nach SOC und PT: SUE/ Häufigkeit ≥ 5 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %)		
Produktprobleme		
Produktprobleme (SOC)	0 (0,0); 1 (5,3)	
Verschluss eines Medizinprodukts (PT)	0 (0,0); 1 (5,3)	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; AIR: Annualisierte Infusionsrate; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; FIX: Faktor IX; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> ; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents</i> ; HAL: <i>Haemophilia Activities List, Version 2</i> ; HJHS: Hemophilia Joint Health Score; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; pedHAL: <i>pediatric Haemophilia Activities List</i> ; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change – Hemophilia</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala		

Morbidität

Blutungsereignisse

Das wichtigste therapeutische Ziel der Hämophilie-Behandlung ist die Verhinderung bzw. Reduktion von Blutungen (14, 25). Demnach ist die ABR in klinischen Hämophilie-Studien ein wichtiger Endpunkt für die Bestätigung der Wirksamkeit (9). Grundlage für die Berechnung der ABR war die Anzahl der Blutungen während der 6-monatigen Beobachtungsphase (Routineprophylaxe) sowie der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab.

Im Vergleich zwischen Marstacimab und der Routineprophylaxe zeigte sich bei der adjustierten ABR der **Gesamtblutungen** kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-112). Im Rahmen der Langzeitstudie B7841007 verringerte sich die ABR der Gesamtblutungsraten für Marstacimab von 5,15 auf einen Wert von 2,39.

Die Ergebnisse für die ABR der **behandelten Blutungen bzw. der unbehandelten** Blutungen sowie der **spontanen Blutungen** während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab waren gegenüber der Routineprophylaxe vergleichbar (siehe Tabelle 4-112). Im Rahmen der Langzeitstudie B7841007 verringerte sich die ABR der behandelten Blutungen für Marstacimab von 4,60 auf einen Wert von 2,24. Bei den spontanen Blutungen zeigte sich eine Reduktion der ABR von 2,88 auf 0,78.

Bei der adjustierten ABR der **traumatischen Blutungen**, der **Gewebeblutungen**, der **Gelenkblutungen** und der **Zielgelenkblutungen** traten im intra-individuellen Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Marstacimab und der Routineprophylaxe auf (siehe Tabelle 4-112). Im Rahmen der Langzeitstudie B7841007 verringerte sich die ABR der traumatischen Blutungen von 2,21 auf einen Wert von 1,57 und die ABR der Gewebeblutungen von 1,49 auf 1,14. Die ABR der Gelenkblutungen verringerte sich von 3,78 auf einen Wert von 1,30 und die ABR der Zielgelenkblutungen von 2,21 auf 0,52.

Der Behandlungseffekt der Anzahl an Patienten, die keine Blutungen zeigten, sowie der der Anzahl an Patienten, die keine Zielgelenke zeigten, ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-112). Während der Langzeitstudie B7841007 traten bei 8 Patienten (47,1%) unter Behandlung mit Marstacimab keine Blutungen auf, was vergleichbar mit den Ergebnissen der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab in der Studie BASIS ist.

Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab keine Zielgelenke zeigten, lag bei 15 (83,3 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Routineprophylaxe waren 17 Patienten (94,4 %) frei von Zielgelenken. Der Behandlungseffekt ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-112). In der Langzeitstudie B7841007 blieben unter Behandlung mit Marstacimab 17 Patienten (100 %) frei von Zielgelenken.

FIX-Ersatztherapie

Die AIR ermöglicht es, die Wirksamkeit von Marstacimab im Vergleich zu einer Therapie mit konventionellen oder langwirksamen FIX-Produkten zu erfassen. Hämophilie-Patienten ist bei der Wahl ihrer Behandlung vor allem eine möglichst geringe Anzahl an Infusionen wichtig (29). Aufgrund der begrenzten Halbwertszeiten von FIX-Ersatzprodukten müssen diese jedoch in regelmäßigen Abständen stets intravenös zugeführt werden. Die häufigen Injektionen führen zu Schwierigkeiten bei der Adhärenz und einer verminderten Lebensqualität der Patienten (77). Die Reduktion der Anzahl der Infusionen, oder, idealerweise, die Elimination der Notwendigkeit von weiteren Infusionen, stellt einen wichtigen Teil der Krankheitsbewältigung dar. Sie ist vom Patienten unmittelbar wahrnehmbar und daher ein klinisch bedeutender und patientenrelevanter Endpunkt.

Der Behandlungseffekt für die AIR war statistisch nicht signifikant. Die AIR verringerte sich in der Langzeitstudie B7841007 unter Behandlung mit Marstacimab von 6,32 auf einen Wert von 3,93.

Gesundheitszustand***EQ-5D VAS***

Die EQ-5D VAS liefert Daten zum Gesundheitsstatus der Patienten und ist ein anerkanntes Messinstrument. Es liegen Vergleiche gegenüber *Baseline* vor.

Nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, verglichen mit der 6-monatigen Behandlung unter Routineprophylaxe. Ein Patient (5,6 %) zeigte unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während 2 Patienten (11,1 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigten. In der Langzeitstudie B7841007 wurden keine Verbesserungen um mindestens 15 Punkte in der EQ-5D VAS zu Tag 180 beobachtet.

PGIC-H

Die PGIC-H misst mittels eines einzelnen *Items* den Gesamteindruck der Veränderung im Leben von Hämophilie-Patienten. Es handelt sich um eine 7-stufige kategoriale Antwortskala, die symmetrisch um den Wert „keine Veränderung“ mit jeweils 3 Stufen für Verbesserungen bzw. Verschlechterungen aufgebaut ist.

Nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe. 17 Patienten (94,4 %) zeigten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens einen Punkt gegenüber dem Ausgangswert, während 6 Patienten (33,3 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigten.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Die Vorbeugung von Gelenkblutungen ist für die Erhaltung der Gesundheit der Gelenke von größter Bedeutung, da keine gezielten Therapien gegen die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse existieren (18). Die Verhinderung von Einblutungen in Gelenke

und die damit verbundene Verhinderung von Gelenksschäden ist daher von großer Relevanz für den Patienten. Die Gesundheit der Gelenke bzw. körperliche Funktionsfähigkeit wurde in der Studie BASIS anhand des HJHS und der HAL bzw. pedHAL erhoben. Es liegen Vergleiche gegenüber *Baseline* vor.

Die körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels des HJHS-Scores zeigte nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Kein Patient zeigte unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 19 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während ein Patient (5,6 %) unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigte. Grundsätzlich empfiehlt die WFH die Erhebung des HJHS 1x im Jahr (14), jedoch zeigen Studien, dass es in Beobachtungszeiträumen von 5-10 Jahren kaum zu signifikanten Verbesserungen oder Verschlechterungen unter Prophylaxetherapie beim HJHS-Score kommt (39, 78). Daher sind im vorliegenden Anwendungsgebiet innerhalb des Beobachtungszeitraumes der BASIS-Studie keine statistisch signifikanten Änderungen zu erwarten. Auch in der Langzeitstudie B7841007 wurden keine Verbesserungen um mindestens 15 Punkte im HJHS zu Tag 180 beobachtet.

Die körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels HAL bzw. pedHAL wies nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe auf. Beim HAL zeigten 3 Patienten (21,4 %) unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während kein Patient unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigte. Beim pedHAL zeigte ein Patient unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während kein Patient unter Routineprophylaxe eine Verbesserung zeigte. Auch beim HAL sind Messungen lediglich alle 3-5 Jahre empfohlen um einen signifikanten Unterschied feststellen zu können (14). Daher sind innerhalb der Beobachtungszeit der BASIS-Studie keine signifikanten Änderungen zu erwarten.

Fazit für die Nutzendimension Morbidität

Die Studiendaten der Studie BASIS zeigen, dass die Verwendung von Marstacimab eine ähnlich gute Wirksamkeit wie FIX-Ersatzprodukte bietet. Die spürbaren Erleichterungen im allgemeinen Gesundheitszustand, die mit der subkutanen Gabe von Marstacimab einhergehen, zeigten sich in dem PGIC-H-Score, bei dem 94,4 % der Patienten unter Marstacimab eine Verbesserung um mindestens einen Punkt gegenüber der Routineprophylaxe angegeben haben. Diese steht vermutlich in Verbindung mit der gegenüber FIX-Ersatzprodukte einfacheren subkutanen Injektion in gewichtsunabhängiger Dosierung, die nur einmal wöchentlich verabreicht wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Haemophilia Quality of Life (Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL)

Die Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie BASIS anhand des Haem-A-QoL bzw. des Haemo-QoL erhoben. Es liegen Vergleiche gegenüber

Baseline vor. Der Haem-A-QoL ermöglicht die Bewertung des Gesundheitszustands in den folgenden Bereichen: Körperliche Gesundheit, Gefühle, Einstellung, Sport und Freizeit, Arbeit/Schule, Zurechtkommen mit Hämophilie, Behandlung, Zukunft, Familienplanung und Beziehungen oder Partnerschaft (43). Der Haemo-QoL ermöglicht die Bewertung des Gesundheitszustands in den folgenden Bereichen: Körperliche Gesundheit, Gefühle, Einstellung, Familie, Freunde, andere Personen, Sport und Schule, Zurechtkommen mit Hämophilie, Behandlung, wahrgenommene Unterstützung, Zukunft und Beziehung (44).

Insgesamt zeigten sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine relevanten Unterschiede zwischen der Beobachtungsphase unter der Routineprophylaxe und der aktiven Phase unter Marstacimab.

In der Langzeitstudie B7841007 wurden keine Verbesserungen um mindestens 15 Punkte in den jeweiligen Fragebögen zu Tag 180 beobachtet.

Verträglichkeit

Während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab traten bei 14 Patienten (77,8 %) **UE jeglichen Schweregrads** auf, verglichen mit 7 Patienten (36,8 %) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Während der Langzeitstudie B7841007 traten bei 11 Patienten (64,7 %) UE jeglichen Schweregrads auf.

Schwere UE traten während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe traten diese ebenfalls bei einem Patienten (5,3 %) auf. Während der Langzeitstudie B7841007 traten bei einem Patienten (5,9 %) schwere UE auf.

Während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab traten bei keinem Patienten **SUE** auf, während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe bei einem Patienten (5,3 %). SUE traten während der Langzeitstudie B7841007 bei einem Patienten (5,9 %) auf.

Weder unter Marstacimab noch unter der Routineprophylaxe traten UE auf, die zum Tod oder zu einem Abbruch der Therapie oder der Studie führten, weder in der Studie BASIS, noch in der Langzeitstudie B7841007.

Das UESI **COVID-19** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei 3 Patienten (16,7 %) auf, verglichen mit einem Patienten (5,3 %) unter 6-monatiger Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend. Während der Langzeitstudie B7841007 trat bei einem Patienten (5,9 %) COVID-19 auf, das Ereignis war weder schwer noch schwerwiegend.

Das UESI **Embolische und thromboembolische Ereignisse** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei keinem Patienten auf, verglichen mit einem Patienten während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Es handelte sich dabei um ein SUE. Während der Langzeitstudie B7841007 trat dieses UESI bei keinem Patienten auf.

Das UESI **Hämorrhagien** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei 4 Patienten (22,2 %) auf, verglichen mit einem Patienten (5,3 %) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend. Während der Langzeitstudie B7841007 trat dieses UESI bei keinem Patienten auf.

Das UESI **Überempfindlichkeit** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, verglichen mit keinem Patienten während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend. Während der Langzeitstudie B7841007 trat dieses UESI bei keinem Patienten auf.

Das UESI **Bluthochdruck** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, verglichen mit keinem Patienten während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend. Während der Langzeitstudie B7841007 trat dieses UESI bei keinem Patienten auf.

Das UESI **Reaktionen an der Einstichstelle** trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei einem Patienten (5,6 %) auf, verglichen mit keinem Patienten während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend. Während der Langzeitstudie B7841007 trat dieses UESI bei keinem Patienten auf.

Die UESI **Herzrhythmusstörungen, Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden, Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung und Hepatische Störungen** traten bei keinem Patienten in der Studie auf. Während der Langzeitstudie B7841007 traten ebenfalls keine Herzrhythmusstörungen, Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden, Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung oder Hepatische Störungen auf.

Im Vergleich der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab gegenüber der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe war das häufigste UE nach SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** (jeglicher Schweregrad) mit 4 Patienten (22,2 %) unter Marstacimab, verglichen mit ebenfalls 4 Patienten (21,1 %) unter der Routineprophylaxe. Diese sind überwiegend auf die Ereignisse für das PT COVID-19 zurückzuführen, welches bei 3 Patienten (16,7 %) unter Marstacimab und bei einem Patienten (5,3 %) unter Routineprophylaxe auftrat.

Das zweithäufigste UE nach SOC war **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** (jeglicher Schweregrad) und trat bei 3 Patienten (16,7 %) unter Marstacimab, verglichen mit einem Patienten (5,3 %) unter Routineprophylaxe auf.

Die SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Gefäßerkrankungen** (jeweils

jeglicher Schweregrad) traten jeweils bei 3 Patienten (16,7 %) unter Marstacimab, verglichen mit keinen Patienten unter Routineprophylaxe auf. Die SOC **Untersuchungen und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** (jeweils jeglicher Schweregrad) traten jeweils bei 2 Patienten (11,1 %) unter Marstacimab, verglichen mit keinen Patienten unter Routineprophylaxe auf. **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (jeglicher Schweregrad) traten bei einem Patienten (5,6 %) unter Marstacimab, verglichen mit 2 Patienten (10,5 %) unter Routineprophylaxe auf.

Als schwere UE nach SOC traten **Erkrankungen des Nervensystems** bei einem Patienten (5,6 %) unter Marstacimab, verglichen mit keinen Patienten unter Routineprophylaxe auf. Des Weiteren traten **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** bei keinen Patienten unter Marstacimab, verglichen mit einem Patienten (5,3 %) unter Routineprophylaxe auf.

Das schwerwiegende UE nach SOC **Produktprobleme** trat bei keinen Patienten unter Marstacimab, verglichen mit einem Patienten (5,3 %) unter Routineprophylaxe auf.

Während der Langzeitstudie B7841007 waren die häufigsten UE nach SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** (4 Patienten [23,5 %]), gefolgt von **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** (3 Patienten [17,6 %]) und **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** mit jeweils 2 Patienten (11,8 %).

Fazit für die Nutzendimension Verträglichkeit

Während der Beobachtungsphase gab es für die Studienteilnehmer weniger Möglichkeiten, UE zu melden, was eine sinnvolle Interpretation des Vergleichs von UE zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe erschwert. Die beobachteten UE waren primär nicht schwer und vorübergehend. Während des gesamten Beobachtungszeitraums kam es zu keinem Todesfall und kein Patient hat die Studie aufgrund von UE verlassen. Insgesamt zeigt sich, dass Marstacimab eine gut verträgliche Therapie darstellt.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Patienten mit schwerer Hämophilie B haben unbehandelt ein hohes Blutungsrisiko und müssen nach aktuellem Therapiestandard dauerhaft mit Prophylaxe-Produkten behandelt werden, um das Risiko für Blutungsereignisse zu minimieren. Die Belastung durch häufige intravenöse Infusionen spielt eine herausragende Rolle, da sie sich auf das tägliche Leben der Patienten auswirkt. Schmerzen während einer Infusion sind zum Beispiel ein häufiges Problem und können sich auf die Therapieadhärenz der Patienten auswirken (79). Zudem ist bei Hämophilie-Patienten bei der Wahl ihrer Behandlung vor allem eine möglichst geringe Anzahl an Injektionen wichtig (29). Außerdem müssen Aktivitäten rund um die Infusionen genau geplant werden. Zu beachten gilt, dass unzureichende präventive Maßnahmen oder eine inkonsequente Therapieadhärenz das Risiko für schlechte Langzeitergebnisse erhöhen, wie zum Einblutungen in die Gelenke, welche sich zu Gelenkdeformationen weiterentwickeln können und körperliche Funktionen beeinträchtigen. Vor allem Jugendliche, die sich im Übergang zum Erwachsenwerden befinden, haben eher eine geringe Therapietreue und das obwohl gerade in

dieser Phase des Lebens eine hohe Therapieadhärenz wichtig ist, um Folgeschäden zu vermeiden.

Marstacimab kann aufgrund der einmal wöchentlichen, fixen, gewichtsunabhängigen Dosis über einen vorgefüllten Pen die Behandlungslast für Hämophilie-Patienten verringern und die Therapieadhärenz verbessern. Darüber hinaus ist Marstacimab das **erste Antikörper-Präparat** zur Umgehung der Blutgerinnungsstörung innerhalb der Hämophilie B, das subkutan verabreicht werden kann. Insgesamt ist die Wirksamkeit von Marstacimab gleichwertig zu den vorherigen Routineprophylaxen, wobei der Gesamteindruck der Patienten über die Veränderung ihres Gesundheitszustands, gemessen mit der PGIC-H, unter Marstacimab besser bewertet wird als unter einer Routineprophylaxe.

Des Weiteren handelt es sich bei Marstacimab um eine gut verträgliche Therapie. Die beobachteten UE unter Marstacimab waren primär nicht schwer und vorübergehend. Während des gesamten Beobachtungszeitraums kam es zu keinen thrombotischen oder embolischen Ereignissen und es traten keine Todesfälle auf.

In der Gesamtabwägung der verfügbaren Evidenz ergibt sich für die Therapie mit Marstacimab gegenüber der vom G-BA benannten zVT **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX Inhibitoren	kein Zusatznutzen
FIX: Faktor IX; kg: Kilogramm	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Bei der Recherche nach Studien zu Marstacimab zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit in Form von einer interventionellen Studie vorliegt. Der intra-individuelle Vergleich dieser Studie stellt die Grundlage für die Nutzenbewertung des vorliegenden Dossiers zu Marstacimab sowie auch der Zulassung dar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-087 Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B. 30. Juli 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Juli 2024). In Kraft getreten am: 19. November. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3651/VerfO_2024-07-18_iK_2024-11-19.pdf. [Zugriff am: 16.12.2024]
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Hymravzi® (Marstacimab) Stand: November 2024.
4. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia*. 2005;11(5):452-8.
5. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, 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*. 2007;110(3):815-25.
6. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A – a systematic literature review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(Suppl. 1):6-20.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 17.04.2024]
8. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(11):1935-9.
9. Keipert C, Müller-Olling M, Gauly F, Arras-Reiter C, Hilger A. Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients. *Clinical and Translational Science*. 2020;13(6):1127-36.
10. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Eftrenonacog alfa. 15. September 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf. [Zugriff am: 30.04.2024]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270 (Roctavian®). 15. Dezember 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6067/2022-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Valoctocogene-roxaparvovec_D-876.pdf. [Zugriff am: 17.04.2024]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie

- B). 1. August. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/953/>. [Zugriff am: 17.04.2024]
13. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7:45:1-19.
 14. 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.
 15. Blanchette VS, McCready M, Achonu C, Abdoell M, Rivard G, Manco-Johnson MJ. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2003;9(Suppl. 1):19-26.
 16. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010;6(1):37-42.
 17. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia. *Health Economics Review*. 2018;8(1):1-7.
 18. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24 (Suppl. 6):44-9.
 19. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Review of Hematology*. 2018;11(8):673-83.
 20. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(Suppl. 2):1-23.
 21. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *bjh British Journal of Haematology*. 2008;140(4):378-84.
 22. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Michael Soucie J, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *bjh British Journal of Haematology*. 2010;152(2):211-6.
 23. Zanon E, Manara R, Milan M, Brandolin B, Mapelli D, Mardari R, et al. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thrombosis Research*. 2014;134(4):851-5.
 24. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus*. 2019;17(5):378-84.
 25. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle. 2020. Verfügbar unter: 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. [Zugriff am: 15.11.2024]
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-185 Fidanacogen elaparvovec zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. 31. Oktober 2023.
 27. Miesbach W, Oldenburg J, Klamroth R, Eichler H, Koscielny J, Holzhauer S, et al. Gentherapie der Hamophilie: Empfehlung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH). *Gene therapy of Hemophilia: Recommendations from the German, Austrian, and Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research (GTH)*. *Hämostaseologie*. 2023;43(3):196-207.

28. National Bleeding Disorders Foundation (NBDF). MASAC Document 267 - MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A and B with and without Inhibitors. 2022. Verfügbar unter: <https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors>. [Zugriff am: 03.09.2024]
29. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. Patient Preference and Adherence. 2015;9:1687-94.
30. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. Quality of Life Research. 2021;30(3):647-73.
31. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Quality of Life Research. 2011;20(10):1727-36.
32. Szende A, Janssen B, Cabases J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. In: Szende A, Janssen B, Cabases J (Hrsg.). Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D Dordrecht (NL). Dordrecht (NL): Springer Copyright 2014, The Editor(s) (if applicable) and the Author(s). 2014.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B). 19. Oktober. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6233/2023-10-19_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937.pdf. [Zugriff am: 17.11.2024]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A). 16. März. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5902/2023-03-16_AM-RL-XII_Valoctocogen-Roxaparvovec_D-876_BAnz.pdf. [Zugriff am: 17.11.2024]
35. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.04.2024]
36. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Givosiran. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf. [Zugriff am: 18.04.2024]
37. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2022;6:e12690:1-11.

38. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, Babyn P, Manco-Johnson MJ, David JA, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
39. Kuijlaars IAR, Timmer MA, de Kleijn P, Pisters MF, Fischer K. Monitoring joint health in haemophilia: Factors associated with deterioration. *Haemophilia*. 2017;23(6):934-40.
40. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-71.
41. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helders PJ, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
42. Kuijlaars IAR, van Emst M, van der Net J, Timmer MA, Fischer K. Assessing the test-retest reliability and smallest detectable change of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2021;27(1):108-12.
43. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia*. 2015;21(5):578-84.
44. Pollak E, Mühlhan H, von Mackensen S, Bullinger M, The Haemo-QoL G. The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(4):384-92.
45. von Mackensen S, Bullinger M. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 1:17-25.
46. Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al. Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. *Haemophilia*. 2002;8, Suppl. 2:47-54.
47. von Mackensen S, Eldar-Lissai A, Auguste P, Krishnan S, von Maltzahn R, Yu R, et al. Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials. *Haemophilia*. 2017;23(3):383-91.
48. Rentz A, Flood E, Altisent C, Bullinger M, Klamroth R, Garrido RP, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023-34.
49. Bullinger M, Globe D, Wasserman J, Young NL, von Mackensen S. Challenges of Patient-Reported Outcome Assessment in Hemophilia Care – a State of the Art Review. *Value Health*. 2009;12(5):808-20.
50. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(6):378-85.
51. Burke T, Asghar S, O'Hara J, Chuang M, Sawyer EK, Li N. Clinical, humanistic, and economic burden of severe haemophilia B in adults receiving factor IX prophylaxis: findings from the CHES II real-world burden of illness study in Europe. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):1-9.
52. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Preference and Adherence*. 2019;13:941-57.
53. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(11):2115-24.

54. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Änderung durch Art. 2 G v. 23.10. 2024. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf. [Zugriff am: 19.12.2024]
55. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 18.04.2024]
56. Pfizer Inc. Protocol B7841005. 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 $\leq 2\%$) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. Statistical Analysis Plan (SAP). Version 6. 31 Januar. 2023.
57. ClinicalTrials.gov. NCT03938792 - Titel: 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 $\leq 2\%$) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03938792>. [Zugriff am: 11.12.2024]
58. EU-CTR. 2018-003660-31 - Titel: 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. 2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003660-31>. [Zugriff am: 22.11.2024]
59. ClinicalTrials.gov. NCT05145127 - Titel: 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 Moderately Severe To Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity $\leq 2\%$) With Or Without Inhibitors. 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05145127>. [Zugriff am: 11.12.2024]
60. ICTRP. JPRN-jRCT2041220046 - Titel: An Open-Label Extension Study To Evaluate The Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy Of Marstacimab prophylaxis in Participants With Severe Hemophilia A And B With Or Without Inhibitors. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220046>. [Zugriff am: 22.11.2024]
61. ICTRP. NCT05145127 - Titel: 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 Moderately Severe To Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity $\leq 2\%$) With Or Without Inhibitors. 2024. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05145127>. [Zugriff am: 22.11.2024]
62. ClinicalTrials.gov. NCT03363321 - Titel: A Multicenter, Open-Label Study To Evaluate The Long-Term Safety, Tolerability And Efficacy Of Subcutaneous PF-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia. 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03363321>. [Zugriff am: 11.12.2024]
63. EU-CTR. 2017-001255-31 - Titel: A Multicenter, Open-Label Study To Evaluate The Long-Term Safety, Tolerability And Efficacy Of Subcutaneous PF-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia. 2018. Verfügbar unter:

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001255-31>.
[Zugriff am: 22.11.2024]
64. ICTRP. EUCTR2017-001255-31-PL - Titel: A Multicenter, Open-Label Study To evaluate The Long-Term Safety, Tolerability And Efficacy Of Subcutaneous PF-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001255-31-PL>.
[Zugriff am: 22.11.2024]
65. Pfizer Inc. Interim Full Clinical Study Report Protocol B7841005: 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-06741086 Prophylaxis. 2023.
66. Pfizer Inc. Interim Clinical Study Report Protocol B7841007: 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 Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors. 2023.
67. Pfizer Inc. Final Clinical Study Report Protocol B7841003: A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability and Efficacy of Subcutaneous PF-06741086 in Subjects With Severe Hemophilia. 2021.
68. 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. *BJHaem - British Journal of Haematology*. 2023;200(2):240-8.
69. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, 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 & Research*. 2011;63(2):223-30.
70. Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia*. 2008;14(Suppl. 3):162-9.
71. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products - EMA/CAT/80183/2014. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf. [Zugriff am: 22.11.2024]
72. Food and Drug Administration (FDA). Human Gene Therapy for Hemophilia - Guidance for Industry. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/113799/download>. [Zugriff am: 22.11.2024]
73. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment options in hemophilia. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2019;116(47):791-8.
74. Ay C, Perschy L, Rejtö J, Kaider A, Pabinger I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Annals of Hematology*. 2020;99(12):2763-71.
75. Skinner MW. WFH: Closing the global gap – achieving optimal care. *Haemophilia*. 2012;18(Suppl. 4):1-12.
76. Ragni MV. New and Emerging Agents for the Treatment of Hemophilia: Focus on Extended Half-Life Recombinant Clotting Proteins. *Drugs*. 2015;75:1587-600.

77. Lillicrap D. Extending half-life in coagulation factors: where do we stand? *Thrombosis Research*. 2008;122(Suppl. 4):2-8.
78. Blokzijl J, Pisters MF, Veenhof C, Schutgens REG, Timmer MA. Functional decline in persons with haemophilia and factors associated with deterioration. *Haemophilia*. 2023;29(3):790-8.
79. Kruis IC, Driessens MH. Pain while injecting emicizumab predominant in children, a report of Dutch patient experiences. *Haemophilia*. 2023;29(2):689-91.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 November 21	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or h?emophil*.mp.	114924
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	1379440
3	exp blood clotting factor 9/ or (blood coagulation factor IX or blood coagulation factor 9 or factor IX or factor 9 or FIX or blood clotting factor 9 or blood clotting factor IX).mp.	40821
4	2 and 3	4845
5	1 or 4	117161
6	exp marstacimab/ or marstacimab.mp.	76
7	(PF-06741086 or PF06741086 or "PF 06741086").mp.	39
8	6 or 7	78
9	5 and 8	74

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 21, 2024 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	1946 to November 21, 2024;	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or (h?emophil*).mp.	65122
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	780069
3	exp Factor IX/ or (blood coagulation factor IX or blood clotting factor IX or factor IX or factor 9 or FIX).mp.	23307
4	2 and 3	1962
5	1 or 4	66029
6	marstacimab.mp.	16
7	(PF-06741086 or PF06741086 or PF 06741086).mp.	6
8	6 or 7	17
9	5 and 8	16

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2024 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 13, 2024 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	October 2024; 2005 to November 13, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or (h?emophil*).mp.	4808
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	37070
3	exp Factor IX/ or (blood clotting factor 9 or blood clotting factor IX or blood coagulation factor IX or factor 9 or Factor IX or FIX).mp.	1415
4	2 and 3	102
5	1 or 4	4855
6	marstacimab.mp.	10
7	(PF-06741086 or PF06741086 or "PF 06741086").mp.	11
8	6 or 7	16
9	5 and 8	14

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 November 21	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or h?emophil*.mp.	114924
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	1379440
3	exp blood clotting factor 9/ or (blood coagulation factor IX or blood coagulation factor 9 or factor IX or factor 9 or FIX or blood clotting factor 9 or blood clotting factor IX).mp.	40821
4	2 and 3	4845
5	1 or 4	117161
6	exp marstacimab/ or marstacimab.mp.	76
7	(PF-06741086 or PF06741086 or "PF 06741086").mp.	39
8	6 or 7	78
9	5 and 8	74

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 21, 2024 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	1946 to November 21, 2024;	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or (h?emophil*).mp.	65122
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	780069
3	exp Factor IX/ or (blood coagulation factor IX or blood clotting factor IX or factor IX or factor 9 or FIX).mp.	23307
4	2 and 3	1962
5	1 or 4	66029
6	marstacimab.mp.	16
7	(PF-06741086 or PF06741086 or PF 06741086).mp.	6
8	6 or 7	17
9	5 and 8	16

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2024 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 13, 2024 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.11.2024	
Zeitsegment	October 2024; 2005 to November 13, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or (h?emophil*).mp.	4808
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	37070
3	exp Factor IX/ or (blood clotting factor 9 or blood clotting factor IX or blood coagulation factor IX or factor 9 or Factor IX or FIX).mp.	1415
4	2 and 3	102
5	1 or 4	4855
6	marstacimab.mp.	10
7	(PF-06741086 or PF06741086 or "PF 06741086").mp.	11
8	6 or 7	16
9	5 and 8	14

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	22.11.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	-
	Intervention/treatment:	marstacimab OR PF-06741086 OR 06741086 OR "PF 06741086"
	Other terms	-
Treffer	8	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	22.11.2024	
Suchstrategie	marstacimab OR PF-06741086 OR PF06741086 OR "PF 06741086"	
Treffer	3	

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	22.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	marstacimab OR PF-06741086 OR "PF06741086" OR PF 06741086
Treffer	12

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	22.11.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	Suchstrategie
	Intervention/treatment:	marstacimab OR PF-06741086 OR 06741086 OR "PF 06741086"
	Other terms	-
Treffer	8	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.11.2024
Suchstrategie	marstacimab OR PF-06741086 OR PF06741086 OR "PF 06741086"
Treffer	3

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	22.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	marstacimab OR PF-06741086 OR "PF06741086" OR PF 06741086
Treffer	12

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02531815	A Randomized, Double-blind, Sponsor-open, Placebo-controlled, Single Intravenous Or Subcutaneous Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Pf-06741086 In Healthy Subjects And An Open-label Evaluation In Healthy Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 5-08. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02531815	A1 andere Population
2.	NCT02974855	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. ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02974855	A5 anderer Studientyp
3.	NCT03363321	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03363321	A5 anderer Studientyp
4.	NCT03938792	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 $\leq 2\%$) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03938792	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT04832139	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 4-PERIOD, 2-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE BIOEQUIVALENCE OF MARSTACIMAB (PF-06741086) PREFILLED SYRINGE DEVICE AND PREFILLED PEN DEVICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY ADULT MALE PARTICIPANTS. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04832139	A1 andere Population
6.	NCT04878731	A PHASE 1, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, NON-CONTROLLED MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE OF PF-06741086 IN CHINESE ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04878731	A5 anderer Studientyp
7.	NCT05145127	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 MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY ≤2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS. ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05145127	A5 anderer Studientyp
8.	NCT05611801	AN OPEN-LABEL STUDY IN PEDIATRIC (<18 YEARS OF AGE), SEVERE HEMOPHILIA A PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) WITH OR 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. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05611801	A7 anderer Publikationstyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
9.	2016-001885-27	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. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 22.11.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001885-27	
10.	2017-001255-31	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001255-31	A5 anderer Studientyp
11.	2018-003660-31	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003660-31	A5 anderer Studientyp
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
12.	NCT02531815	A Randomized, Double-blind, Sponsor-open, Placebo-controlled, Single Intravenous Or Subcutaneous Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Pf-06741086 In Healthy Subjects And An Open-label Evaluation In Healthy Japanese Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531815	A1 andere Population
13.	NCT02974855	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974855	A5 anderer Studientyp
14.	EUCTR2016-001885-27-ES	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS AND/OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001885-27-ES	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	EUCTR2016-001885-27-PL	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001885-27-PL	A5 anderer Studientyp
16.	EUCTR2017-001255-31-PL	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001255-31-PL	A5 anderer Studientyp
17.	NCT04832139	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 4-PERIOD, 2-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE BIOEQUIVALENCE OF MARSTACIMAB (PF-06741086) PREFILLED SYRINGE DEVICE AND PREFILLED PEN DEVICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY ADULT MALE PARTICIPANTS. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04832139	A1 andere Population
18.	NCT04878731	A PHASE 1, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, NON-CONTROLLED MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE OF PF-06741086 IN CHINESE ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04878731	A5 anderer Studientyp
19.	NCT05145127	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 MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY =2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05145127	
20.	NCT05611801	AN OPEN-LABEL STUDY IN PEDIATRIC (<18 YEARS OF AGE), SEVERE HEMOPHILIA A PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) WITH OR 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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05611801	A7 anderer Publikationstyp
21.	CTRI/2020/03/023849	An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity less than 1%) Hemophilia A or B Patients with or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023849	A7 anderer Publikationstyp
22.	JPRN-jRCT2041220046	AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF MARSTACIMAB PROPHYLAXIS IN PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A AND B WITH OR WITHOUT INHIBITORS. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220046	A5 anderer Studientyp
23.	JPRN-jRCT2071220116	An Open-Label Study in Pediatric (<18 Years of Age), Severe Hemophilia A Participants (Coagulation Factor Activity <1%) With or 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 - BASIS KIDS. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071220116	A7 anderer Publikationstyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02531815	A Randomized, Double-blind, Sponsor-open, Placebo-controlled, Single Intravenous Or Subcutaneous Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Pf-06741086 In Healthy Subjects And An Open-label Evaluation In Healthy Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 5-08. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02531815	A1 andere Population
2.	NCT02974855	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. ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02974855	A5 anderer Studientyp
3.	NCT04832139	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 4-PERIOD, 2-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE BIOEQUIVALENCE OF MARSTACIMAB (PF-06741086) PREFILLED SYRINGE DEVICE AND PREFILLED PEN DEVICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY ADULT MALE PARTICIPANTS. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04832139	A1 andere Population
4.	NCT04878731	A PHASE 1, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, NON-CONTROLLED MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE OF PF-06741086 IN CHINESE ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04878731	A5 anderer Studientyp
5.	NCT05611801	AN OPEN-LABEL STUDY IN PEDIATRIC (<18 YEARS OF AGE), SEVERE HEMOPHILIA A PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS OR MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(COAGULATION FACTOR ACTIVITY =2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS COMPARING 12 MONTHS OF HISTORICAL STANDARD TREATMENT TO MARSTACIMAB PROPHYLAXIS. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05611801	
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
6.	2016-001885-27	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. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001885-27	A5 anderer Studientyp
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
7.	NCT02531815	A Randomized, Double-blind, Sponsor-open, Placebo-controlled, Single Intravenous Or Subcutaneous Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Pf-06741086 In Healthy Subjects And An Open-label Evaluation In Healthy Japanese Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531815	A1 andere Population
8.	NCT02974855	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974855	A5 anderer Studientyp
9.	EUCTR2016-001885-27-ES	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS AND/OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001885-27-ES	A5 anderer Studientyp
10.	EUCTR2016-001885-27-PL	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001885-27-PL	
11.	NCT04832139	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 4-PERIOD, 2-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE BIOEQUIVALENCE OF MARSTACIMAB (PF-06741086) PREFILLED SYRINGE DEVICE AND PREFILLED PEN DEVICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY ADULT MALE PARTICIPANTS. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04832139	A1 andere Population
12.	NCT04878731	A PHASE 1, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, NON-CONTROLLED MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE OF PF-06741086 IN CHINESE ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04878731	A5 anderer Studientyp
13.	NCT05611801	AN OPEN-LABEL STUDY IN PEDIATRIC (<18 YEARS OF AGE), SEVERE HEMOPHILIA A PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) WITH OR 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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05611801	A7 anderer Publikationstyp
14.	CTRI/2020/03/023849	An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity less than 1%) Hemophilia A or B Patients with or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023849	A7 anderer Publikationstyp
15.	JPRN-jRCT2071220116	An Open-Label Study in Pediatric (<18 Years of Age), Severe Hemophilia A Participants (Coagulation Factor	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Activity <1%) With or 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 - BASIS KIDS. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.11.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071220116	

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BASIS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Marstacimab für die Routineprophylaxe bei Probanden mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Aktivität $\leq 1\%$) und mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$), in allen Fällen sowohl mit als auch ohne Inhibitoren, im Alter von 12-75 Jahren zu zeigen. Die Studie vergleicht die Behandlung von Probanden mit ihrer jeweiligen verordneten Faktorsersatz- oder <i>Bypass</i>-Therapie während einer 6-monatigen Beobachtungsphase mit einer darauffolgenden 12-monatigen aktiven Behandlungsphase, in der Marstacimab prophylaktisch verabreicht wird.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, <i>crossover</i> , offene, multizentrische Studie mit etwa 145 jugendlichen und erwachsenen Probanden (ca. 20 % Jugendliche) mit schwerer Hämophilie A oder B mit und ohne Inhibitoren. Diese Studie vergleicht die Behandlung der Probanden mit ihrer verschriebenen Faktorsersatz- und <i>Bypass</i> -Therapie während einer 6-monatigen Beobachtungsphase mit einer 12-monatigen aktiven Behandlungsphase, in der die Probanden eine Prophylaxe mit Marstacimab erhielten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokolländerung 7 vom 24.03.2022</u> • Verschiebung des Endpunkts „Gesamtverbrauch des Koagulationsfaktors oder <i>Bypass</i>-Produkts“ von sekundär zu tertiär/explorativ, da die Bestimmung von äquivalenten Messeinheiten zwischen Faktorsersatzprodukten und <i>Bypass</i>-Präparaten nicht umsetzbar ist. • Entfernung von „Prozentsatz von Probanden ohne behandelte Blutungsepisoden“ aus den sekundären Endpunkten. <u>Protokolländerung 6 vom 13.07.2021</u> • Änderung der Einschlusskriterien, um mehr Hämophilie B Patienten aufnehmen zu können: ○ Koagulationsfaktoraktivität für Hämophilie B Patienten (von $\leq 1\%$ auf $\leq 2\%$)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Empfehlung: mindestens 4 (zuvor 6) Blutungsepisoden in den letzten 6 Monaten für Hämophilie B Patienten • Ergänzung von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) • Ersetzung des mixed effect models with repeated measurements (MMRM) mit einem Wilcoxon signed rank test für alle kontinuierlichen Endpunkte im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen. <u>Protokolländerung 5 vom 20.11.2020</u> • Erhöhung des minimalen Körpergewichts von 30 kg auf 35 kg als Einschlusskriterium, um das Risiko einer Abnahme von > 1 % des geschätzten Gesamtvolumens an Blut zu minimieren. • Ergänzung der vorherigen Behandlung mit einer Gentherapie für Hämophilie als Ausschlusskriterium. <u>Protokolländerung 4 vom 08.06.2020</u> • Ergänzung eines minimalen Körpergewichts von 30 kg als Einschlusskriterium nach Rückmeldung der AIFA (italienische Arzneimittelbehörde Agenzia Italiana del Farmaco), da die Dosierung von Marstacimab nicht gewichtsbasiert erfolgt. • Entfernung von „b. Fibrinogenlevel < lower limit of normal (LLN)“ aus Ausschlusskriterium 5 und Entfernung des gesamten Ausschlusskriteriums 6 („Abnormale Koagulationsaktivität definiert als Prothrombin Zeit (PT) > 1,25 × ULN“ [<i>Upper Limit of Normal</i>]), da diese Kriterien nicht für das Screening zur Studienaufnahme, sondern für den Beginn der Medikamentenverabreichung in der aktiven Behandlungsphase relevant sind. <u>Protokolländerung 3 vom 12.03.2020</u> • Restriktion zur Aufnahme von Prophylaxe-Patienten aus ausschließlich außerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>, USA) und Kanada wurde gemäß US-amerikanischer Arzneimittelbehörde (<i>Food an Drug Administration</i>, FDA) aufgehoben.

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Protokolländerung 2 vom 12.11.2019</u> • Erhebung kann für den gesamten Studienzeitraum auch durch ein Papiertagebuch erfolgen, sollte sich die Verfügbarkeit des elektronischen Tagebuchs in einer Region verspäten. • Ergänzung zweier primärer Verträglichkeitsendpunkte auf Basis der wissenschaftlichen Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>, CHMP) vom Januar 2019: ○ Inzidenz und Schwere thrombotischer Mikroangiopathie ○ Disseminierte intravaskuläre Koagulation/Verbrauchskoagulopathie • Ergänzung zu Einschlusskriterium 4 um Patienten mit vorherigen dokumentierten hochtitrigen Inhibitoren, für die eine weitere Faktorsersatztherapie nicht infrage kommt, für einen Studieneinschluss in Erwägung ziehen zu können: ○ Probanden, bei denen dokumentierte Inhibitoren während einer Faktorsersatztherapie vorliegen, die aber nicht die quantitativen Kriterien aus obigem Stichpunkt zum Zeitpunkt des Screenings erfüllen (z. B. Probanden mit einem vorherigen dokumentierten hochtitrigen Inhibitor (≥ 5 BU/mL) deren Zustand eine erneute Faktorsersatztherapie ausschließt) werden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. <u>Protokolländerung 1 vom 25.04.2019</u> • Ausschlusskriterium für geschätzte glomeruläre Filtrationsrate wurde von 60 auf 30 mL/min/1,73 m² geändert. Dies geschah auf Anfrage der FDA, um auch Probanden mit moderater Niereninsuffizienz zu evaluieren. • Emicizumab, da erst kürzlich zugelassen, wurde als unzulässige Therapie während der aktiven Behandlungsphase hinzugefügt.
4	Probanden/Patienten	

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Alter: 12-74 Jahre und ≥ 35 kg Körpergewicht zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Krankheitsmerkmale: - Schwere Hämophilie A oder schwere bis mittelschwere Hämophilie B (FVIII Aktivität < 1 % bzw. FIX Aktivität ≤ 2 %), dokumentiert durch entweder historische oder direkt vor Studienaufnahme durchgeführte Laboruntersuchungen. - Probanden in der <u>Non-Inhibitor Kohorte</u> müssen weiterhin folgende Kriterien erfüllen: - Keine nachweisbare oder dokumentierte Historie von Inhibitoren ($\geq 0,6$ BU/mL oder weniger als die obere Grenze der Norm (<i>Upper Limit of Normal</i> [ULN]) des Testlabors) gegen FVIII oder FIX vor der Aufnahme in die Studie - Erhalt von Routineprophylaxe (definiert als Behandlung mittels intravenöser Injektion von Faktorkonzentrat, um Blutungen zu verhindern) mit FVIII/FIX Ersatzprodukten bei einer Therapieadhärenz von mindestens 80 % mit dem geplanten Prophylaxe-Programm in einem 6-monatigen Zeitraum vor Studieneintritt, sowie die Bereitschaft während der Beobachtungsphase weiterhin eine Routineprophylaxe zu erhalten. <u>ODER</u> - Erhalt einer Bedarfsbehandlung mit ≥ 6 akuten Blutungsepisoden in den 6 Monaten vor Studieneintritt (spontan oder traumatisch), für die eine Koagulationsfaktor-Infusion benötigt wurde, sowie die Bereitschaft während der Beobachtungsphase weiterhin eine Bedarfsbehandlung zu erhalten. Chirurgische Blutungsepisoden sind von diesem Kriterium ausgeschlossen. - Probanden in der <u>Inhibitor Kohorte</u> müssen weiterhin folgende Kriterien erfüllen:

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dokumentation eines aktuellen hochtitrigen Inhibitors (≥ 5 BU/mL) oder eines aktuellen niedrigtitrigen Inhibitors (< 5 BU/mL) refraktär zu FVIII oder FIX Ersatzprodukten und mit einer FVIII- oder FIX-Regeneration von < 60 % des erwarteten Wertes innerhalb von 6 Monaten vor Eintritt in die Beobachtungsphase. • Probanden, bei denen dokumentierte Inhibitoren während einer Faktorersatztherapie vorliegen, die aber nicht die quantitativen Kriterien aus obigem Stichpunkt zum Zeitpunkt des Screenings erfüllen (z. B. Probanden mit einem vorherigen dokumentierten hochtitrigen Inhibitor (≥ 5 BU/mL) deren Zustand eine erneute Faktorersatztherapie ausschließt) werden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. • Erhalt einer Bedarfsbehandlung mit ≥ 6 (Hämophilie A) bzw. ≥ 4 (Hämophilie B) akuten Blutungsepisoden in den 6 Monaten vor Studieneintritt (spontan oder traumatisch), für die eine Behandlung mit <i>Bypass</i>-Faktor benötigt wurde, sowie die Bereitschaft während der Beobachtungsphase weiterhin eine Bedarfsbehandlung zu erhalten. Chirurgische Blutungsepisoden sind von diesem Kriterium ausgeschlossen. • Probanden, die die obigen Blutungskriterien erfüllen und eine Routineprophylaxe erhalten (mind. 80 % Therapieadhärenz) können von Fall zu Fall als geeignet für einen Studieneinschluss betrachtet werden. Geschlecht: 5. Männlich Einverständniserklärung: 6. Proband oder gesetzlich bevollmächtigter Vertreter oder Betreuer des Probanden, der in

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		der Lage ist, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen (oder ggf. die Zustimmung eines Minderjährigen), die die Einhaltung der im Dokument zur Einwilligung nach Aufklärung (ICD) und im Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet. <u>Ausschlusskriterien:</u> Gesundheitszustand: 1. Vorangegangene oder derzeitige Behandlung oder Vorgeschichte von Koronararterienerkrankungen, venösen oder arteriellen Thrombosen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad > 1) oder ischämischen Erkrankungen (außer Katheter-assoziiierter Thrombose). 2. Bekanntter geplanter chirurgischer Eingriff während des Studienzeitraums. 3. Anderer bekannter Hämostasedefekt als Hämophilie A oder B. 4. Abnormal Nieren- oder Leberfunktion, definiert durch die folgenden Laborwerte während des Screenings: • Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2 × ULN • Bilirubin > 1,5 × ULN (isoliertes Bilirubin > 1,5 × ULN wird akzeptiert, wenn es fraktioniert ist und das direkte Bilirubin < 35 % beträgt) • Aktuelle instabile Leber- oder biliäre Erkrankung nach Bestätigung durch den Prüfarzt, definiert als Vorliegen von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder gastrische Varizen, anhaltende Ikterus oder Zirrhose. • Serumalbumin unter dem LLN. • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min/1,73 m² 5. Abnormale hämatologische Werte, definiert durch die folgenden Labortests während des Screenings: • Anzahl Thrombozyten < 100.000/uL • Hämoglobinwert < 10 g/dL 6. Andere akute oder chronische medizinischen oder psychiatrischen Erkrankungen einschließlich kürzlicher (innerhalb des letzten Jahres) oder aktiver Suizidgedanken oder

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		Verhalten oder abnormale Laborwerte, die das mit der Studienteilnahme oder der Administration des zu untersuchenden Arzneimittels assoziierte Risiko erhöhen oder mit der Interpretation der Studienergebnisse in Konflikt stehen können und so, nach Ermessen des Prüfarztes, den Probanden ungeeignet für die Teilnahme an der Studie machen. 7. QTcF > 450 msec für männliche Probanden oder QTcF > 480 msec. 8. Probanden mit Hypersensitivität oder einer allergischen Reaktion gegenüber Hamsterprotein oder anderen Bestandteilen des Studienmedikaments. Vorherige/Begleittherapie: 9. Aktuelle Routineprophylaxe mit <i>Bypass-Präparat</i> (z. B. aPCC, BYCLOT®, <i>Prothrombin Complex Concentrates</i> [PCC] oder FVIIa), non-Koagulations- und non-Faktorsersatztherapie (z. B. Emicizumab) oder jegliche vorherige Behandlung mit einer Gentherapie zur Behandlung von Hämophilie. • Probanden mit Inhibitoren, die prophylaktisch mit einem <i>Bypass-Präparat</i> behandelt werden, werden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. • Probanden, die zuvor eine non-faktorbasierte Therapie für Hämophilie (z. B. Fitusiran, Concizumab, Emicizumab) erhalten haben, werden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. 10. Reguläre Begleittherapie mit immunomodulatorischen Medikamenten (z. B. IV Immunglobuline [IVIG], Routine systemische Kortikosteroide, Rituximab). 11. Laufende oder geplante Immuntoleranzinduktion während der Beobachtungs- oder aktiven Behandlungsphase oder Prophylaxe mit FVIII- oder FIX-

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ersatztherapie zu jeglicher Zeit nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation während der aktiven Behandlungsphase. Vorherige/aktuelle Erfahrung in klinischen Studien 12. Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparat(en) oder Prüfimpfstoff(en) innerhalb von 30 Tagen (oder entsprechend den lokalen Anforderungen) oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn oder während der Studienteilnahme. 13. Vorherige Behandlung mit Marstacimab im Rahmen der Studien B7841002 und B7841003. Diagnostische Untersuchungen 14. Anzahl CD4 Zellen $\leq 200/\mu\text{L}$ falls HIV-positiv. 15. Screening 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), das klinisch relevante Abnormalitäten aufzeigt, die die Sicherheit des Probanden oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnte. Andere Ausschlusskriterien 16. Mitarbeiter des Prüfzentrums, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind und ihre Familienangehörigen, Mitarbeiter des Prüfzentrums, die anderweitig vom Prüfer überwacht werden oder Probanden, die Mitarbeiter von Pfizer sind, einschließlich ihrer Familienangehörigen, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Globale, multizentrische Studie mit 52 Zentren in 19 Ländern: Bulgarien (2 Zentren), China (3 Zentren), Frankreich (1 Zentrum), Hong Kong (2 Zentren), Indien (3 Zentren), Italien (3 Zentren), Japan (2 Zentren), Kanada (3 Zentren), Republik Korea (3 Zentren), Kroatien (1 Zentrum), Mexiko (1 Zentrum), Oman (2 Zentren), Russische Föderation (1 Zentrum), Saudi Arabien (1 Zentrum), Serbien (5 Zentren), Südafrika (1 Zentrum), Spanien (5 Zentren), Türkei (11 Zentren) und die USA (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Studienintervention:</u> Name der Intervention: PF-06741086 (Marstacimab) Typ: Biological product

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungsform: Injektion Dosisstärke: 150 mg/mL Dosierung: 300 mg loading dose then 150 mg QW 300 mg QW (if escalation criteria are met) Verabreichungsform: Subkutane Injektion Investigational medicinal product (IMP) und non-investigational medicinal product (NIMP): IMP Sourcing: Zentral vom Sponsor zur Verfügung gestellt Packaging and Labeling: Die Studienintervention wird als sterile flüssige Injektionslösung in einer Fertigspritze für den einmaligen Gebrauch geliefert. Jede Packung wird entsprechend den länderspezifischen Anforderungen etikettiert. <u>Vergleichsintervention:</u> Standardbehandlung: Vorherige Bedarfsbehandlung • Inhibitor Kohorte ○ Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) ○ Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC) ○ Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (aPCC) ○ <i>Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity</i> (FEIBA[®]) ○ BYCLOT[®] (in Regionen, wo verfügbar)

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		• Non-Inhibitor Kohorte ○ FVIII-Ersatztherapie ○ FIX-Ersatztherapie Vorherige Prophylaxe-Behandlung • Inhibitor Kohorte ○ IV-Injektion des <i>Bypass</i>-Präparats zur Prävention von Blutungen • Non-Inhibitor Kohorte ○ FVIII-Ersatztherapie ○ FIX-Ersatztherapie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: • Annualisierte Blutungsrate (ABR) der behandelten Blutungsereignisse (primärer Wirksamkeitsendpunkt) Verträglichkeitssendpunkte: • UE und SUE • Inzidenz und Schwere thrombotischer Ereignisse • Inzidenz und Schwere thrombotischer Mikroangiopathie • Disseminierte intravaskuläre Koagulation/Verbrauchskoagulopathie • Immunogenität (Inzidenz von antidrug antibodies (ADA) und klinisch signifikant persistierenden neutralisierenden Antikörpern (neutralizing antibodies [NAb]) gegen Marstacimab) • Inzidenz und Schwere von Reaktionen an der Einstichstelle • Veränderung in körperlichen Untersuchungen und Vitalzeichen • Inzidenz klinisch signifikanter Anomalien in Laborwerten • Inzidenz schwerer Hypersensitivität und anaphylaktischen Reaktionen Sekundäre Endpunkte: • Inzidenz von Gelenkblutungen • Inzidenz spontaner Blutungen

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		• Inzidenz von Blutungen in Zielgelenken • Inzidenz aller Blutungen (behandelt und unbehandelt) • Veränderungen in Gelenken, gemessen mittels des <i>Hemophilia Joint Health Score</i> (HJHS) • <i>Haemophilia Quality of Life</i>-Fragebogen für Erwachsene (Haem-A-QoL) bzw. Kinder (Haemo-QoL) • <i>Haemophilia Activities List</i> für Erwachsene (HAL) bzw. Kinder (pedHAL) • <i>Patient Global Impression of Change</i> – Hemophilia (PGIC-H) • <i>Health Utilities Measure</i> (EQ-5D-5L) Tertiäre/Explorative Endpunkte: • Marstacimab-Konzentrationen (Tal sowie post-Dosis) über die Dauer der Studie • Veränderungen in Biomarkern über die Dauer der Studie: <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> (TFPI), <i>Peak Thrombin</i> (PKT), Prothrombin 1 +2 (PF1+2), D-dimer, Prothrombinzeit (dPT) • <i>Haemophilia Life Impacts</i>-Fragebogen (HLIQ) • Anzahl der Zielgelenke • Gesamtverbrauch des Koagulationsfaktors oder Bypass-Produkts
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. 3b)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die non-Inhibitor Kohorte für die EU, in der Marstacimab-Prophylaxe mit Routineprophylaxe verglichen wird, wird eine Stichprobengröße von 60 auswertbaren Probanden projiziert, um eine Power von $\geq 90\%$ (einseitiger Test mit $\alpha = 0,025$) für den Nachweis der Nichtunterlegenheit der Marstacimab-Prophylaxe im Vergleich zur Routineprophylaxe in Bezug auf den Unterschied in der ABR der behandelten Blutungen unter Verwendung eines negativen Binomialmodells für wiederholte Messungen mit <i>Identity-Link</i> -Funktion mit einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 2,5 Blutungen/Jahr zu erzielen. Zur Ableitung des Stichprobenumfangs wurde eine Simulation durchgeführt, bei der eine negative Binomialverteilung für die mittlere Anzahl von Blutungen von 4 über die 12 Monate für die Marstacimab-Prophylaxe und 2,5 für die Routineprophylaxe über die 6 Monate angenommen wurde,

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		wobei die Varianzen für beide Behandlungen als das Sechsfache des Mittelwerts angenommen wurden. Die Korrelation zwischen den beiden Beobachtungen der Blutungszahlen für denselben Probanden wurde mit 0,2 angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Typ-I-Fehlerrate von 2-seitig 0,05 wird auf jede der 3 Populationen (Inhibitor-Kohorte; non-Inhibitor-Kohorte mit vorheriger Bedarfsbehandlung sowie mit vorheriger Prophylaxe) separat aufgeteilt. Daher haben die Analysen nach Abschluss der non-Inhibitor Kohorten (mit vorheriger <i>On-Demand</i> -Therapie sowie mit vorheriger Prophylaxe) keinen Einfluss auf den Typ-I-Fehler für die Inhibitor Kohorte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher wurde keine Randomisierung durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. Daher waren: a) Die Probanden nicht verblindet b) Die Prüfarzte nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem mITT-Analyse Set. Dieses Set umfasst alle Probanden, die die Beobachtungsphase abgeschlossen und mindestens eine Dosis Marstacimab in der aktiven Behandlungsphase erhalten haben. Analysen zur Verträglichkeit basieren auf dem All Safety Analyse Set. Dieses Set umfasst alle Probanden mit vorheriger Prophylaxetherapie, die mindestens eine Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung während der Beobachtungsphase erhalten haben sowie alle Probanden mit vorheriger Bedarfsbehandlung, die jegliche Prozeduren für Visite 2 (<i>Baseline</i> Beobachtungsphase) absolviert haben. Analysen für Zählendpunkte <u>Blutungsendpunkte</u> Für den Test auf Nichtunterlegenheit von Marstacimab-Prophylaxe gegenüber Routineprophylaxe für verschiedene Blutungsendpunkte (behandelte, spontane, Gelenks-, Zielgelenks- und jegliche Blutungen) wurde ein negativ binomiales Regressionsmodell mit Messwiederholung via <i>Generalized Estimating Equation</i> (GEE)-Herangehensweise und <i>Identity-Link</i>-Funktion verwendet. In diesem Modell ist die Anzahl an Blutungen eine Antwortvariable und die Dauer (in Jahren) und die Interaktion zwischen der Behandlungsart (Marstacimab-Prophylaxe oder Routineprophylaxe) und der Dauer Prädiktoren ohne <i>Intercept</i>. Die Kovarianzmatrix wurde dabei als unstrukturiert spezifiziert. Behandlungsunterschiede in der mittleren ABR wurden durch Kontraste innerhalb des Interaktionsterms bestimmt. Die Nichtunterlegenheit gilt als bestätigt falls die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die mittlere ABR-Differenz (Marstacimab-Prophylaxe – Routineprophylaxe) unter der präspezifizierten Nichtunterlegenheitsschwelle für jeden Endpunkt liegt. Nach etablierter Nichtunterlegenheit erfolgte ein Test auf Überlegenheit mit dem oben beschriebenen Modell. <u>Andere Zählendpunkte:</u> Für die Auswertung des weiteren Zählendpunkts „Anzahl der Zielgelenke“ wurden folgende deskriptive Statistiken berichtet: Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Q1 und Q3 der beobachteten Anzahl über die Dauer der Behandlung pro Proband.

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysen für binäre Endpunkte Für die Auswertung der binären Endpunkte zu Baseline- / demografischen Daten und Verträglichkeitsendpunkten wurden folgende deskriptive Statistiken berichtet: Anzahl nicht-fehlender Beobachtungen sowie absolute und relative Häufigkeiten der beobachteten Endpunkte. Analysen für kontinuierliche Endpunkte Für die HJHS und sämtliche patientenberichteten Endpunkte, mit Ausnahme des HLIQ, wurde eine non-parametrische Analyse durchgeführt. Die Veränderung von Baseline zu 6 Monaten wurde zwischen den Behandlungen während der Beobachtungsphase und der aktiven Behandlungsphase mittels eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verglichen. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Veränderung von Baseline zum jeweiligen Ende der Behandlung. Für die folgenden Endpunkte (HJHS-Gesamtscore, Haem-A-QoL- und Haemo-QoL-Gesamtscore, Haem-A-QoL Domäne körperliche Gesundheit, HAL- / pedHAL-Gesamtscore und PGIC-H) wurden fehlende Werte unter der „missing at random“ (MAR)-Annahme via multipler Imputation imputiert. Für die Domänen oder Komponentenscores (9 in Haem-A-QoL, 12 in Haemo-QoL, 10 in HAL und 7 in pedHAL) wurden für fehlende Werte der Wert zu Monat 6 der Beobachtungsphase imputiert. Analysen für kategoriale Endpunkte: Für jede Ausprägung der kategorialen Variablen wurden Anzahl und prozentuale Anteile erhoben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Variablen durchgeführt: • Alter • Hämophilie-Typ • Geografische Region • Abstammung • Ethnische Zugehörigkeit
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

<i>Item^a</i>	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine einarmige Studie handelt, fand keine Randomisierung statt. Im Folgenden werden daher die Anzahl der Probanden nach Studienphase berichtet. Beobachtungsphase a) Screening abgeschlossen: n = 129 b) Behandlung erhalten: n = 128 (n = 91 mit vorheriger Prophylaxe) c) Analyse des primären Zielkriteriums: n = 116 (n = 83 mit vorheriger Prophylaxe) Aktive Behandlungsphase b) Behandlung erhalten: n = 116 (n = 83 mit vorheriger Prophylaxe) c) Analyse des primären Zielkriteriums: n = 116 (n = 83 mit vorheriger Prophylaxe)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flowchart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 09.03.2020 (erster Patient, erste Visite) 17.04.2023 (letzter Patient, letzte Visite [non-Inhibitor-Kohorte])
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet, lediglich die non-Inhibitor-Kohorte wurde vollständig erhoben.
a: nach CONSORT 2010		

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

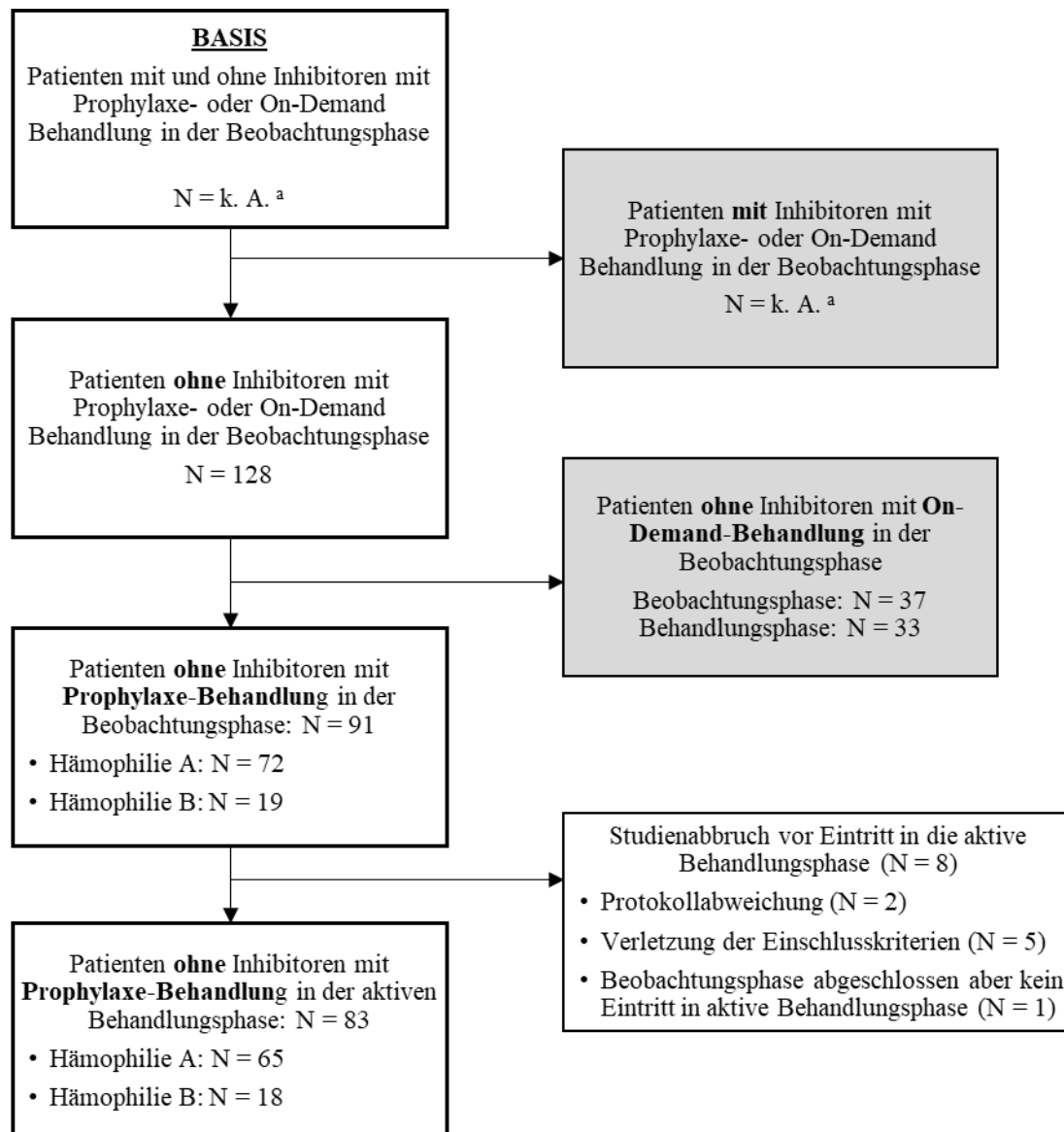


Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie BASIS

a: Der Studienbericht der Kohorte der Patienten mit Inhibitoren wird im Oktober 2025 erwartet, die Anzahl ist daher noch nicht bekannt.

k. A.: keine Angabe; N: Anzahl an Studienteilnehmern

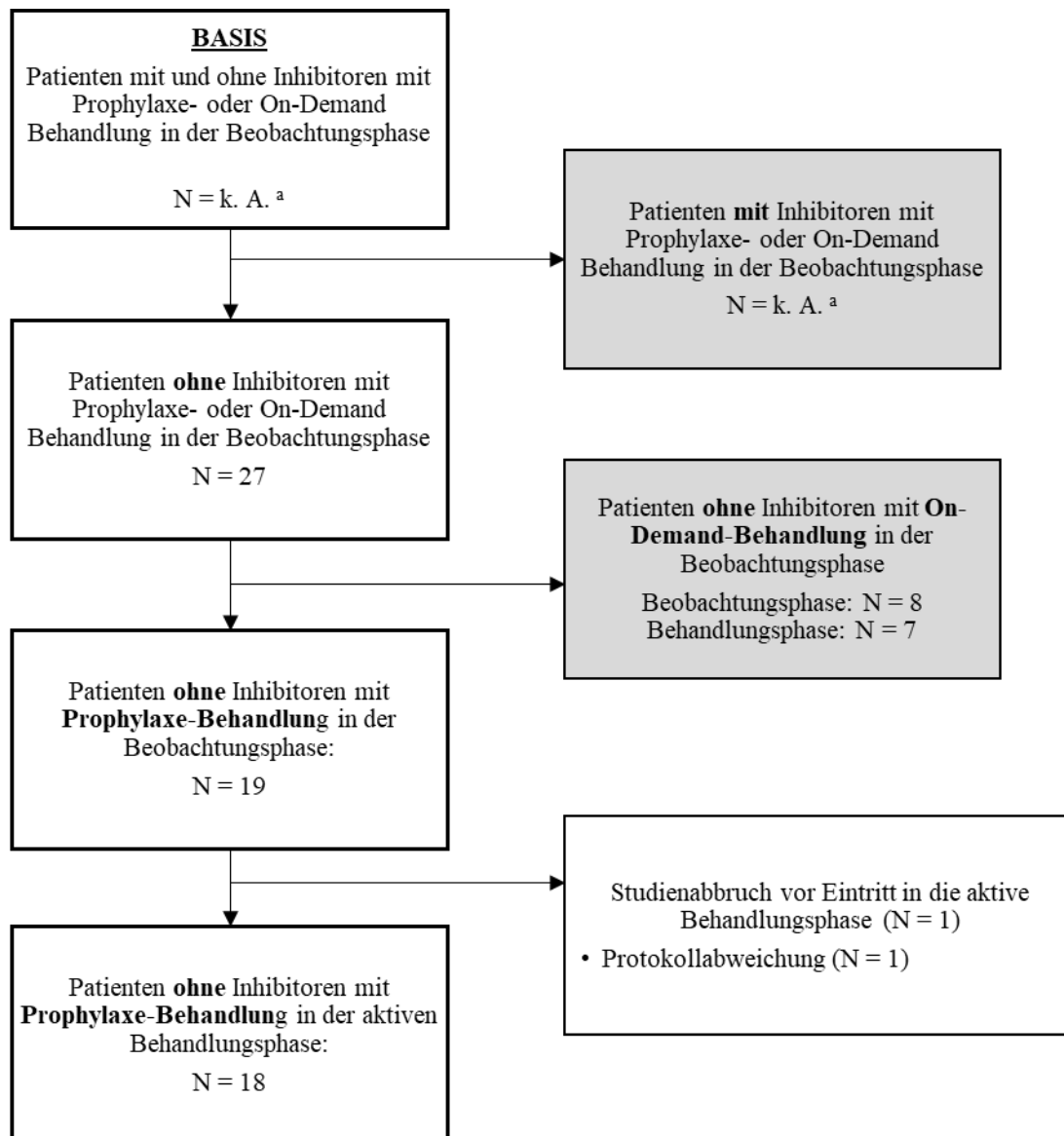


Abbildung 4-5 Patientenfluss der Studie BASIS (Patienten mit Hämophilie B)

a: Der Studienbericht der Kohorte der Patienten mit Inhibitoren wird im Oktober 2025 erwartet, die Anzahl ist daher noch nicht bekannt.

k. A.: keine Angabe; N: Anzahl an Studienteilnehmern

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie BASIS

Studie: BASIS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

BASIS	
Interim Full Clinical Study Report B7841005 Version 2.0, 28 August 2023 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-06741086 Prophylaxis	A
Protocol B7841005 Final Protocol Amendment 7, 24 March 2022 Protocol Title: 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-06741086 Prophylaxis	B
B7841005 Statistical Analysis Plan Version 6, 31 January 2023 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-06741086 Prophylaxis	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**
☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die BASIS ist eine einarmige Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Die Studie BASIS verläuft nicht parallel, sondern konsekutiv.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Studie BASIS verläuft konsekutiv und ist in Bezug auf die Patienten identisch. Dadurch sind die prognostischen Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen gleichverteilt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

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

☒ ja ☐ nein

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

Neben dem einarmigen, offenen Studiendesign finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nichtvergleichenden Studie. Da jedoch Studie BASIS konsekutiv verläuft und in Bezug auf die Patienten identisch ist, kann von einer Gleichverteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen, ähnlich wie bei einer Randomisierung ausgegangen werden. Daher wird nicht von einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ausgegangen

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Blutungsereignisse (ABR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nichtvergleichenden Studie.

Endpunkt: FIX-Ersatztherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nichtvergleichenden Studie.

Endpunkt: Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nichtvergleichenden Studie.

Endpunkt: Körperliche Funktionsfähigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nichtvergleichenden Studie.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nichtvergleichenden Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

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

☐ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nichtvergleichenden Studie.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.

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

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

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
