Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 A

Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 12
4.2 Methodik ... 31
4.2.1 Fragestellung ... 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 47
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 94
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 94
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 97

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 100
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 112
4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT ... 127
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 137
4.3.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen ... 140
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für post-hoc Subgruppenanalysen mit einem p-Wert < 0,05 für den Interaktionstest ... 142
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 146
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 146
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 146
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 146
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 146
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 148
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 151
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 153
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 154
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 156
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 156
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 169
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 169
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 171
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 172
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 174
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 174
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 175
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 176
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 176
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 177
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 178
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 178
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 178
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 179
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 179
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 179
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 180
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 180
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 181
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 181
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 181
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 191

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 192
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 192
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 192
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 192
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 192
4.6 Referenzliste 194
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 202
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 212
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 217
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 224
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 256
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 272

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 13
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie Explorer7 für die relevante Population der Patienten mit HAwI..... 21
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 33
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, Teil 1: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab..... 36
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, Teil 2: Studien mit der zVT Emicizumab..... 38
Tabelle 4-6: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden 48
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 71
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 75
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 82
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 93
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-17: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtmortalität..... 97
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 98
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Behandelte Blutungsepisoden“ 100

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „behandelte Blutungsepisoden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Behandelte Blutungsepisoden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-24: Operationalisierung der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ 105
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ (PGI-C, PGI-S, PROMIS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Patienten, die zu Woche 24 „sehr viel besser“ oder „besser“ für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (erhoben mittels PGI-C) angeben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Verbesserung um mindestens eine Stufe von Baseline zu Woche 24 für den Endpunkt„Krankheitssymptomatik“ (erhoben mittels PGI-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-28: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ (erhoben mittels PROMIS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung von Baseline bis Woche 24 für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ (erhoben mittels PROMIS) über den Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 112
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-32: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-33: Ergebnisse zur „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM (von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-34: Operationalisierung zu den Unerwünschten Ereignissen 127
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-39: Ergebnisse für milde unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-41: Matrix der durchgeführten post-hoc Subgruppenanalysen für Patienten mit einer HAwI 139
Tabelle 4-42: Übersicht über die p-Werte der post-hoc durchgeführten Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie Explorer7 140
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit p < 0,05 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Hemo-TEM, Total) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit p < 0,05 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Hemo-TEM, Schwierigkeiten mit der Injektion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit p < 0,05 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Hemo-TEM, Beeinträchtigung des täglichen Lebens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-46: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-47: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-48: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche 152
Tabelle 4-49: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche 154
Tabelle 4-50: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel/RCT für indirekte Vergleiche 155
Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche 157
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche 160
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche 162
Tabelle 4-54: Jährliche Blutungsrate (ABR): Studien für indirekte Vergleiche 164
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 169
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 169
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 170
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 170
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 171

Tabelle 4-60: Studienpool – RCT indirekter Vergleich 172
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 175
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 176
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 176
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 177
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 179
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 179
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Studie Explorer7 für die relevante Population der Patienten mit HAwI 182
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 191
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Explorer7 (NN7415-4311) 257
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Explorer7 (NN7415-4311) 273

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Abbildung 4-2: Schematische Darstellung der Studie Explorer7 85

Abbildung 4-3: Flow-Chart nach CONSORT für die nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI in der Studie Explorer7 91

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche, Teil 1: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab 149

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche, Teil 2: Studien mit der zVT Emicizumab 151

Abbildung 4-6: Eingeschlossene Studien für den indirekten Vergleich einer Routineprophylaxe mit Concizumab (Explorer7) gegenüber einer Routineprophylaxe mit Emicizumab (HAVEN 1) über den Brückenkomparator Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. 156

Abbildung 4-7: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie Explorer7 271

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
BMI	Body Mass Index
BE	Bethesda-Einheiten
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HAwI	Hämophilie A mit Inhibitoren
HBwI	Hämophilie B mit Inhibitoren
Hemo-TEM	Haemophilia Treatment Experience Measure
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITI	Immuntoleranzinduktion
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Abkürzung	Bedeutung
PPX	Prophylaxe
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-36v2	36-Item Short Form Health Survey (Version 2)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	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

Concizumab ist zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (im Folgenden Hämophilie A mit Inhibitoren [HAwI]) oder einer Hämophilie B mit Faktor-IX-Hemmkörpern (im Folgenden Hämophilie B mit Inhibitoren [HBwI]) ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen [1].

Das vorliegende Modul 4 bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit HAwI ab einem Alter von 12 Jahren.

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für das Teil-Anwendungsgebiet B findet sich in Modul 4B.

Ziel des vorliegenden Moduls ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Concizumab für das Teil-Anwendungsgebiet A anhand der folgenden Fragestellung zu untersuchen:

> Was ist der medizinische Zusatznutzen von Concizumab bei der Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit HAwI ab 12 Jahren gegenüber einer Therapie mit Emicizumab?

Datenquellen

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken. Die Suchstrategie wurde für die jeweilige Datenbank adaptiert. In MEDLINE und EMBASE wurde die Suchstrategie mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und über das World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Es konnte keine geeignete Studie identifiziert werden.

Darüber hinaus wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs zur Beantwortung der Fragestellung geprüft. Als Brückenkomparator wurde dabei eine Bedarfsbehandlung festgelegt. Im Rahmen der Literaturrecherche konnten die Studien Explorer7 und HAVEN 1 identifiziert werden. Die beiden Studien Explorer7 und HAVEN 1 (Teilpopulation der Patienten mit HAwI) erfüllen jedoch nicht die Voraussetzungen zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches, da die Studien relevante Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn aufweisen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

Zur Beantwortung der Fragestellung konnte daher im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich zwischen Concizumab

und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Emicizumab geeignete Evidenz identifiziert werden. Daher wird die pivotale Studie Explorer7, die die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleicht, im Folgenden ergänzend dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation geeigneter Studien für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-3 dargestellt. Ziel war es, durch die Festlegung der entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien, Studien mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren. Dementsprechend wurden nur Studien berücksichtigt, die den Kriterien des Consolidated Standard of Reporting Trials (CONSORT)-Statements entsprechen und Primärdaten für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung enthielten.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patientenpopulation	Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern ab 12 Jahren	E1	Nicht E1, insbesondere: Patienten unter 12 Jahre Patienten ohne Inhibitoren Andere Erkrankung	A1
Intervention	Concizumab gemäß Fachinformation	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere Therapien Von der Fachinformation abweichende Behandlung	A2
Vergleichstherapie	Emicizumab gemäß Fachinformation	E3	Nicht E3	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet.	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	E5	Andere Studientypen	A5
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	E6	Nicht E6, insbesondere: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	A6
Studiendauer	Mindestens 6 Monate (24 Wochen)	E7	Nicht E7, insbesondere: Studiendauer kürzer als 6 Monate	A7
Sprache	Englisch oder Deutsch	E8	Andere Sprachen	A8

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. *Review*), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A9
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

Für das vorliegende Dossier konnte keine geeignete Studie zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden.

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

Im Folgenden wird die pivotale Studie Explorer7, welche die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleicht, ergänzend dargestellt.

Studiendesign Explorer7

Design und Methodik der ergänzend dargestellten Studie Explorer7 werden in Abschnitt 4.3.1.2 und anhand der Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements in Anhang 4-E dargestellt.

Die Studie Explorer7 (NN7415-4311) ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bezüglich der Reduktion von Blutungsereignissen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Hämophilie A oder B und Inhibitoren (HAwI und HBwI). Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B jeglichen Schweregrades und einem dokumentierten Inhibitor-Titer von mindestens 0,6 BE wurden im Verhältnis 1:2 in einen von zwei Studienarmen randomisiert:

- Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm 1: Kontrolle)

  oder

- Routineprophylaxe mit Concizumab (Arm 2: Concizumab).

Stratifizierungsfaktoren waren der Hämophilie-Subtyp (A oder B) sowie die Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden).

Außerdem umfasst die Studie zwei weitere nicht-randomisierte Arme, in welchen Patienten eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhielten (Arm 3 und Arm 4).

Die Studie ist in folgende Phasen unterteilt:

- 3 Wochen Screeningphase

- 24 Wochen (Arm 1) bzw. 32 Wochen (Arme 2-4) Hauptphase
- 128 Wochen (Arme 2-4) bzw. 136 Wochen (Arm 1) Extensionsphase
- 7 Wochen Nachbeobachtungsphase.

Alle Patienten durchliefen zunächst eine 3-wöchige Screeningphase. Die anschließende Hauptphase der Studie betrug im Kontroll-Arm (Arm 1) 24 Wochen und in den Interventionsarmen (Arme 2, 3 und 4) 32 Wochen. Die Hauptphase der Interventionsarme ist im Vergleich zum Kontrollarm um 8 Wochen länger, da in diesen Armen zunächst eine 5-8 Wochen andauernde Dosisanpassung stattfand, die dazu diente, die individuelle Erhaltungsdosis zu ermitteln. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab für bis zu zusätzliche 128 Wochen (Arme 2−4) oder 136 Wochen (Arm 1) zu erhalten. Dabei setzten Patienten aus den Armen 2-4 die Behandlung unter Beibehaltung der Erhaltungsdosis aus der Hauptphase der Studie fort. Für Patienten aus Arm 1 wurde zunächst in 5-8 Wochen die individuelle Erhaltungsdosis bestimmt (analog zum Vorgehen in den Armen 2-4 während der Hauptphase der Studie). Im Anschluss an die Extensionsphase wurden alle Patienten über 7 Wochen nachbeobachtet.

Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A oder Hämophilie B jeglichen Schweregrades mit einem dokumentierten Inhibitor-Titer (≥ 0,6 BE) und einem Körpergewicht von über 25 kg.

Als Nachweis einer Hämophilie mit Inhibitoren galt das Vorliegen eines historischen Inhibitor-Tests mit einem Ergebnis von ≥ 0,6 BE, welcher durch die Prüfärztin / den Prüfarzt evaluiert wurde und in der medizinischen Patientenakte dokumentiert war. Das Vorliegen eines Inhibitors musste vor der Randomisierung dokumentiert werden. Das Vorliegen eines Inhibitors war ein Einschlusskriterium der Studie Explorer7. Die Einschlusskriterien werden als kritische Datenpunkte betrachtet, welche gemäß dem risikobasierten Monitoring-Prozess von Novo Nordisk zu 100 % mit den medizinischen Patientenakten (Quelldaten) abgeglichen wurden.

Arm 1 und Arm 2

Voraussetzung für die Randomisierung in Arm 1 oder Arm 2 waren mindestens 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen vor dem Screening oder mindestens 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening.

Des Weiteren konnten Patienten mit Bedarfsbehandlung aus der Studie NN7415-4322 (Explorer6) in Arm 1 oder Arm 2 randomisiert werden. Die Explorer6 ist eine prospektive, multinationale, nicht-interventionelle Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit kongenitaler Hämophilie und Inhibitoren. Voraussetzung für die Randomisierung in Arm 1 oder Arm 2 der Studie Explorer7 war, dass bei den Patienten, die in der Studie Explorer6 eine Bedarfsbehandlung erhielten, ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen oder ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening aufgetreten waren.

Zuvor bedarfsweise behandelte Patienten, wurden im Verhältnis 1:2 randomisiert, um weiterhin eine Bedarfsbehandlung zu erhalten oder eine Prophylaxebehandlung mit Concizumab zu erhalten. Die Randomisierung war stratifiziert nach Hämophilietyp und Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden).

Arm 3

Patienten ab 12 Jahren mit HAwI oder HBwI, die vor Studienbeginn in der Phase-II-Studie Explorer4 (NN7415-4310) mit Concizumab behandelt wurden, konnten in Arm 3 der Studie Explorer7 aufgenommen und weiterhin mit Concizumab behandelt werden. Voraussetzung für den Einschluss war, dass diese Patienten eine Prophylaxe mit Concizumab bis zum Studieneinschluss erhielten. Der Studienwechsel fand vor der Concizumab-Behandlungsunterbrechung der Studie Explorer7 statt.

Arm 4

Patienten, die vor Studienbeginn eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erhalten hatten, konnten in Arm 4 der Studie Explorer7 eingeschlossen werden. Darüber hinaus konnten Patienten, die vor Studieneinschluss eine Bedarfsbehandlung erhalten hatten, ebenfalls in Arm 4 der Studie Explorer7 eingeschlossen werden, nachdem die Randomisierung der Arme 1 und 2 abgeschlossen war. Die in Arm 4 eingeschlossenen Patienten begannen die Concizumab-Prophylaxe nach der Concizumb-Behandlungsunterbrechung.

Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie Explorer7

Die Behandlung mit Concizumab wurde in der Studie Explorer7 und Explorer8 aufgrund von 5 nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei 3 Patienten im Zeitraum von März bis August 2020 unterbrochen. In der Studie Explorer7 war ein Patient betroffen, während in der Studie Explorer8 zwei Patienten betroffen waren.

Bei dem betroffenen Patienten der Studie Explorer7 handelt es sich um einen 28-jährigen Patienten, der nach 20 Tagen Concizumab-Behandlung einen Niereninfarkt entwickelte. Der Patient erhielt in den drei Tagen vor dem Ereignis aufgrund einer Handgelenksblutung eine Begleitbehandlung mit NovoSeven® (aktivierter Gerinnungsfaktor VI), die möglicherweise zu dem Ereignis beigetragen haben könnte. Aufgrund der vorliegenden Informationen kann ein kausaler Zusammenhang mit der Concizumab-Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll nach dem Ereignis abgebrochen [2].

In der Studie Explorer8 erlitt ein 46-jähriger Patient nach einer Behandlung mit 67 IU/kg Blutgerinnungsfaktor-VIII-präparat (FVIII) aufgrund einer vermuteten Kniegelenksblutung einen Myokardinfarkt. In den Monaten vor dem Ereignis hatte der Patient gelegentlich einen subklinischen Blutdruckanstieg und leichte Brustschmerzen bemerkt, die er als stressbedingte Müdigkeit ansah und daher nicht dem Prüfarzt meldete. Als zusätzliche Risikofaktoren sind zudem zu berücksichtigen, dass der Patient mehr als 10 Jahre rauchte (während der Studie ca. 7–8 Zigaretten pro Tag) und einen erhöhten Blutdruck (durchschnittlich 131/98 Millimeter Quecksilbersäule [mmHg] bei Studieneinschluss) aufwies. Eine familiäre kardiovaskuläre Vorgeschichte war nicht bekannt. Das Elektrokardiogramm und die Cholesterinwerte beim Screening waren

normal. Darüber hinaus ereignete sich etwa einen Monat vor dem Ereignis eine Verschlimmerung einer chronischen Pulpitis. Der Patient wurde daher mit nichtsteroidale Antirheumatika sowie Azithromycin behandelt. Zusätzliche erfolgte die Extraktion eines Zahnes unter FVIII-Abdeckung. Trotz relevanter Risikofaktoren und der Tatsache, dass Herzinfarkte gelegentlich bei Hämophilie-Patienten auftreten, kann ein kausaler Zusammenhang mit Concizumab nicht ausgeschlossen werden. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll abgebrochen [3].

Der zweite Patient der Studie Explorer8 mit einem thromboembolischen Ereignis war ein 44-jähriger Patient mit einer medizinisch relevanten Vorgeschichte von Unterschenkelödemen und einem BMI von 30. Der Patient verabreichte sich selbst während der Concizumab-Behandlung fast täglich FVIII (35 IU/kg) aufgrund vermuteter Muskelblutungen und erhielt zudem eine Begleitbehandlung mit ADVATE® (humaner rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII). Der Patient entwickelte nach etwa drei Monaten unter Behandlung mit Concizumab eine tiefe Venenthrombose im Unterschenkel, eine Medianvenenthrombose und eine Lungenembolie. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll abgebrochen. Zusätzlich erhielt der Patient Xarelto® (Rivaroxaban). Aufgrund der Art der Ereignisse kann ein kausaler Zusammenhang mit der Concizumab-Behandlung nicht ausgeschlossen werden [3].

In Folge der Untersuchungen der Ursache der nicht-fatalen thromboembolischen Ereignisse wurden Maßnahmen zur Risikominimierung für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen in den beiden Studien Explorer7 und Explorer8 implementiert. Die Studienprotokolle wurden aktualisiert, um die festgelegten Maßnahmen vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umzusetzen.

Diese Maßnahmen beinhalten, dass Patienten bei Verdacht auf eine Blutung zunächst in jedem Fall das Studienzentrum kontaktieren müssen, bevor eine Behandlung der Blutung durchgeführt wird. Zusätzlich wurde ein neuer Protokollabschnitt mit Dosierungsrichtlinien für die Behandlung von leichten und mittelschweren Durchbruchblutungen ergänzt.

Darüber hinaus wurde ein neues Concizumab-Dosierungsschema eingeführt, welches eine initiale Tagesdosis von 0,20 mg/kg (statt 0,25 mg/kg) vorsieht und Kriterien zur Anpassung der Erhaltungsdosis auf 0,25 mg/kg, 0,20 mg/kg oder 0,15 mg/kg basierend auf dem Concizumab-Plasmakonzentration, welche 4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Hilfe einer validierten in-vitro-Diagnostik bestimmt wird, festlegt. Die Aufsättigungsdosis betrug weiterhin 1,0 mg/kg. Größere elektive Operationen waren in der Studie nicht mehr erlaubt.

Zusätzlich wurden die Regeln zum generellen Abbruch der Studie dahingehend angepasst, dass bereits das Auftreten eines (statt zwei) signifikanten thromboembolischen Ereignisses, einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, einer thrombotischen Mikroangiopathie oder eines Todesfalls eines Studienteilnehmers, der möglicherweise mit Concizumab in Zusammenhang steht, den Abbruch der Studie zur Folge haben kann. In solchen Fällen wird das Sicherheitskomitee von Novo Nordisk alle verfügbaren Daten auswerten und über weitere Maßnahmen entscheiden.

Alle relevanten Änderungen wurden in den Einverständniserklärungen der Patienten reflektiert.

Während der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung erhielten Patienten im Studien-Arm 2 (Concizumab-Prophylaxe) die verfügbare Standardbehandlung.

Bei Wiederaufnahme der Studie erhielten Patienten aus den Studienarmen 2–4 (Concizumab), die keine Abbruchkriterien erfüllten, das neue Dosierungsschema für Concizumab ab Visite 2a. Probanden, die bereits vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen worden waren und in der Studie verblieben, wurden danach in ihren ursprünglichen Studien-Arm zurückgeführt. Diese Patienten mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen.

Nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab mit dem angepassten Dosierungsschema traten keine thromboembolischen Ereignisse während der Studie auf.

Die Patienten, die vor der Behandlungspause dem Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) zugewiesen worden waren, wurden angewiesen, ihre bedarfsabhängige Behandlung während der Pause fortzusetzen und Daten zu melden, bis die Studie fortgeführt wurde. Alle diese Patienten hatten mindestens 24 Wochen bedarfsabhängige Behandlung abgeschlossen, als die Studie wieder aufgenommen wurde.

Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab mit dem neuen Dosierungsschema für bis zu 128 Wochen (Arme 2−4) zusätzlich oder 136 Wochen (Arm 1) zusätzlich zu erhalten.

Das neue Dosierungsschema für Concizumab, das ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das von der EMA zugelassene sowie der deutschen Fachinformation von Concizumab entsprechende Dosierungsschema.

Im vorliegenden Modul relevante Intervention

Prophylaxebehandlung mit Concizumab (Arm 2–4)

Die im Folgenden beschriebene Intervention in den Studienarmen 2-4 entspricht der Fachinformations-konformen Behandlung mit Concizumab, die ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung in der Studie Explorer7 umgesetzt wurde.

Concizumab wurde subkutan einmal täglich für 32 Wochen (bestehend aus initialer Behandlung, gefolgt von 5-8 Wochen Dosisanpassung und mindestens 24 Wochen Erhaltungstherapie) in den Stärken 40 mg/ml oder 100 mg/ml mit Hilfe eines Pen-Injektors angewendet. Patienten im Concizumab-Arm erhielten am ersten Tag eine Startdosis von 1 mg/kg Concizumab subkutan, gefolgt von 0,20 mg/kg als tägliche Prophylaxe für 5-8 Wochen. Nach 4 Wochen wurde die Plasmakonzentration von Concizumab mittels validierter in-vitro-Diagnostik bestimmt, anhand derer die Behandlungsdosis für die Erhaltungstherapie festgelegt wurde. Entsprechend der individuellen Plasmakonzentration von Concizumab wurde die individuelle Dosis für die Erhaltungstherapie wie folgt bestimmt:

- 0,15 mg/kg (wenn nach 4 Wochen Concizumab-Prophylaxe die gemessene Concizumab-Exposition >4000 ng/ml betrug)

  oder

- 0,20 mg/kg (wenn nach 4 Wochen Concizumab-Prophylaxe die gemessene Concizumab-Exposition 200−4000 ng/ml betrug)

  oder

- 0,25 mg/kg (wenn nach 4 Wochen Concizumab-Prophylaxe die gemessene Concizumab-Exposition <200 ng/ml betrug und keine Sicherheitsbedenken bestanden).

Die Anwendung von Concizumab erfolgte in der Studie Explorer7 nach den Vorgaben der Fachinformation von Concizumab. Die Prüfintervention in der Studie wurde damit adäquat umgesetzt.

Bedarfsbehandlung mit Bypassing Präparaten (Arm 1)

Patienten in Arm 1 setzten in der Studie ihre bisherige Bedarfsbehandlung mit ihrem üblichen Bypassing-Produkt bis zur Visite 9 fort (Ende der Hauptphase für Arm 1).

Patienten, die vor der Behandlungspause in der Explorer7-Studie dem Arm 1 zugewiesen worden waren, wurden angewiesen, ihre bedarfsabhängige Behandlung während der Behandlungspause fortzusetzen und Daten zu melden, bis die Studie fortgeführt wurde. Alle diese Patienten hatten mindestens 24 Wochen bedarfsabhängige Behandlung abgeschlossen, als die Studie wieder aufgenommen wurde. Patienten, die vor der Behandlungspause eingeschlossen worden waren, nahmen die Studie bei Visite 9a wieder auf.

Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde den Patienten in Arm 1 angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab für bis zu 136 Wochen (Arm 1) zu erhalten.

Präspezifizierte Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt der Studie Explorer7 war als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle eingeschlossenen Patienten die Hauptphase der Studie abgeschlossen haben (Visite 9 bzw. 9a in Arm1 und Visite 10a in Arm 2), oder die Behandlung abgebrochen haben, oder aus der Studie ausgeschieden sind. Die Hauptphase der Studie war für Patienten im Kontroll-Arm (Arm1) nach 24 Wochen und für Patienten im Interventionsarm nach 32 Wochen abgeschlossen (Screening-Zeitraum nicht eingeschlossen). Der primäre Datenschnitt hat am 27.12.2021 stattgefunden.

Außerdem war ein weiterer Datenschnitt zur Woche 56 geplant. Dieser Datenschnitt war definiert als Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in den Armen 2, 3 und 4 die Visite 13a abgeschlossen haben oder die Behandlung abgebrochen haben. Der Datenschnitt fand am 13.06.2022 statt.

und umfasste blutungsbezogene Endpunkte und Endpunkte zur Sicherheit. Dieser Datenschnitt ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Im vorliegenden Modul relevante Analysepopulation und relevanter Datenschnitt

Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen basieren auf der für die Fragestellung relevanten HAwI-Population der Arme 1 und 2 der Studie Explorer7. Im Sinne des ITT-Prinzips wurden für beide Arme auch die Daten von Patienten, die die Beobachtungsdauer von 24 Wochen (Arm 1) bzw. 32 Wochen (Arm 2) nicht erreicht hatten, in die Analyse eingeschlossen.

Aus Arm 1 (Kontrolle) sind alle 9 eingeschlossenen HAwI-Patienten für das vorliegende Dossier herangezogen worden. Für diese Patienten wurde der Zeitraum von Beginn der Studie bis Ende der Hauptphase (Ende der Bedarfsbehandlung für Patienten in Arm 1 zur Visite 9) in die Analyse eingeschlossen. Geplant war eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen.

Aus Arm 2 (Concizumab) der Studie sind nur diejenigen Patienten (n = 17) für das vorliegende Dossier relevant, die entsprechend der Concizumab-Fachinformation behandelt wurden. Das Dosierungsschema, das in der Studie Explorer7 ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das der deutschen Fachinformation entsprechende Dosierungsschema. Das ursprüngliche Dosierungsschema der Studie ist nicht Fachinformations-konform. Dementsprechend liegt der für die Nutzenbewertung relevante Behandlungszeitraum ausschließlich nach der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung. Daten, die vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung erhoben wurden, werden für die Darstellung der Ergebnisse für die HAwI-Population aus Arm 2 nicht berücksichtigt. In die Analyse eingeschlossen wurden Daten von Beginn der Fachinformations-konformen Behandlung bis zum primären Datenschnitt am 27.12.2021.

Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analysepopulationen, die im Folgenden als mFAS (modified Full Analysis Set) bzw. als mSAS (modified Safety Analysis Set) bezeichnet werden.

Das mFAS umfasst für Arm 1 (Kontrolle) alle randomisierten Patienten der Studie Explorer7 mit HAwI, sowie für Arm 2 (Concizumab) alle randomisierten Patienten der Studie Explorer7 mit HAwI ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab.

Das mSAS entspricht sowohl für Arm 1 als auch für Arm 2 dem mFAS.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die jährliche Blutungsrate (Annualisierte Blutungsrate, ABR) behandelter spontaner und traumatischer Blutungen (in Arm 1 von der Randomisierung bis zum Start der Concizumab-Behandlung [mind. 24 Wochen]; in Arm 2 vom Start des neuen Concizumab Dosierungsschemas bis zum primären Analyse cut-off [mind. 32 Wochen]). Sekundäre Endpunkte umfassten die ABR in verschiedenen Operationalisierungen (behandelte spontane Blutungen, behandelte spontane und traumatische Gelenkblutungen, behandelte spontane und traumatische Zielgelenksblutungen), körperlicher Schmerz und Funktionsfähigkeit erhoben mittels

SF-36v2, unerwünschte Ereignisse (UE) sowie Pharmakokinetik und -dynamik. Exploratorisch wurden die Patientenpräferenz, der Hemo-TEM, der PROMIS Short Form v2.0 -Upper Extremity 7a und Numeric Rating Scale v.1.0 – Pain Intensity 1[a], der Haem-A-QoL Gesamtscore und körperliche Auswirkungen sowie die Zeit, die täglich mit moderater bis intensiver körperlicher Aktivität verbracht wird, erhoben.

Darstellung der Analysen

Die für den jeweiligen Endpunkt verwendeten statistischen Modelle und berechneten Effektschätzer werden in der jeweiligen Ereignistabelle in Abschnitt 4.3.1.3 detailliert beschrieben.

Das Verzerrungspotential der Studie Explorer7 wurde endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet, um die Aussagekraft der eingeschlossenen Studie zu beurteilen. Insgesamt wurde dabei das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtmortalität und Behandelte Blutungsepisoden als „niedrig“ eingeschätzt. Für alle weiteren Endpunkte wird aufgrund der fehlenden Verblindung von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Eine ausführliche Bewertung der Verzerrungsaspekte ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Studienpopulation wurde mittels demografischer sowie krankheitsspezifischer Merkmale charakterisiert. Für alle patientenrelevanten Endpunkte wurden die Ergebnisse der beiden Studienarme entsprechend der dargestellten Operationalisierungen gegenübergestellt und verglichen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Concizumab ist mit der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits bestätigt. Für Concizumab liegen keine Studien im Anwendungsgebiet vor, die zu einem direkten oder indirektem Vergleich zur zVT und somit zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für Patienten mit HAwI ergänzend die Studie Explorer7 dargestellt, die die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypass Präparaten vergleicht. Die Studie Explorer7 beinhaltet Analysen patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse für die Patienten mit HAwI werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie Explorer7 für die relevante Population der Patienten mit HAwI

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Nutzendimension Mortalität	
Gesamtmortalität[b]	RR[c]: 0,19 [0,01; 4,13];

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
	0,1733[d]
Nutzendimension Morbidität	
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden[e]	ABR-Ratio[e]: 0,09 [0,004; 0,18]; < 0,0001[f]
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden[e]	ABR-Ratio[e]: 0,06 [0,03; 0,13]; < 0,0001[f]
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen[e]	ABR-Ratio[e]: 0,10 [0,04; 0,24]; < 0,0001[f]
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen[e]	ABR-Ratio[e]: 0,04 [0,00; 0,59]; 0,0185[f]
Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden[e]	ABR-Ratio[e]: 0,25 [0,11; 0,58]; 0,0013[f]
Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit	OR: NBB
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C[e])	RR[b]: 15,00 [0,99; 226,51]; 0,0002[d]
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-S[e])	RR[b]: 4,24 [0,62; 28,76]; 0,0800[d]
Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)	
Schmerzintensität[e]	Hedges‘ g[g]: -0,78 [-1,82; 0,25] 0,1321
Funktion der oberen Extremitäten[e]	Hedges‘ g[g]: 0.55 [-0.40; 1.50] 0,2500
Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	
Physischer Summenscore[e]	Hedges‘ g[g]: 0,67 [-0,34; 1,69] 0,2174
Körperliche Funktionsfähigkeit[e]	Hedges‘ g[g]: 0,42 [-0,58; 1,43] 0,4104
Körperliche Rollenfunktion[e]	Hedges‘ g[g]: 0,90 [-0,14; 1,93] 0,1032
Körperliche Schmerzen[e]	Hedges‘ g[g]: 1,21 [0,15; 2,27]

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, **p-Wert**
	0,0244
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung[e]	Hedges‘ g^g: 1,50 [0,41; 5,59] 0,0118
Psychischer Summenscore[e]	Hedges‘ g^g: 1,13 [0,07; 2,18] 0,0356
Psychisches Wohlbefinden[e]	Hedges‘ g^g: 1,21 [0,15; 2,26] 0,0233
Emotionale Rollenfunktion[e]	Hedges‘ g^g: 0,88 [-0,15; 1,91] 0,1011
Vitalität[e]	Hedges‘ g^g: 1,03 [-0,01; 2,07] 0,0523
Soziale Funktions-fähigkeit[e]	Hedges‘ g^g: 0,74 [-0,28; 1,76] 0,1725
Haem-A-QoL	
Gesamtscore[e]	Hedges‘ g^g: -1,39 [-2,81; 0,03] 0,0386
Sport und Freizeit[e]	Hedges‘ g^g: -1,99 [-3,61; -0,38] 0,0127
Bewältigung[e]	Hedges‘ g^g: 0,76 [-0,58; 2,10] 0,2285
Wohlbefinden / Gefühle[e]	Hedges‘ g^g: -0,97 [-2,34; 0,39] 0,1445
Zukunft[e]	Hedges‘ g^g: -1,04 [-2,41; 0,33] 0,0980
Partnerschaft und Sexualität[e]	Hedges‘ g^g: 0,21 [-1,10; 1,52] 0,7128
Körperliche Gesundheit[e]	Hedges‘ g^g: -0,38 [-1,10; 1,52]

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, **p-Wert**
	0,5575
Sport und Freizeit[e]	Hedges‘ g[g]: -1,99 [-3,61; -0,38] 0,0127
Behandlung[e]	Hedges‘ g[g]: -1,43 [-2,85; 0,00] 0,0302
Selbsteinschätzung[e]	Hedges‘ g[g]: -1,18 [-2,57; 0,21] 0,1039
Arbeit und Schule[e]	Hedges‘ g[g]: -1,01 [-2,40; 0,39] 0,1461
Familienplanung[e]	-
Hemo-TEM	
Gesamtscore[e]	Hedges‘ g[g]: -1,59 [-2,83; -0,35] 0,0142
Schwierigkeiten mit der Injektion[e]	Hedges‘ g[g]: -2,18 [-3,51; -0,84] 0,0018
Emotionale Auswirkungen[e]	Hedges‘ g[g]: -1,08 [-2,26; 0,10] 0,0750
Beeinträchtigung des täglichen Lebens[e]	Hedges‘ g[g]: -1,53 [-2,76; -0,29] 0,0163
Körperliche Auswirkungen[e]	Hedges‘ g[g]: -1,36 [-2,57; -0,15] 0,0488
Behandlungsaufwand[e]	Hedges‘ g[g]: -1,09 [-2,27; 0,09] 0,0686
Nutzendimension Sicherheit	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	RR[c]: 0,95 [0,46; 1,99]; 0,9664[d]
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR[c]: 0,53 [0,04; 7,50]; 0,7343[d]
Moderate unerwünschte Ereignisse	RR[c]: 2,78 [0,15; 52,35];

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, **p-Wert**
	0,3923[d]
Milde unerwünschte Ereignisse	RR[c]: 0,93 [0,37; 2,34]; 0,8823[d]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR[c]: 0,53 [0,04; 7,50] 0,7343[d]
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[i]	
unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse
schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse
moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf
milde unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	Keine signifikanten Ergebnisse
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI c: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) d: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test) e Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI f: Berechnet mittels negativ-binomialer Regression adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und dem Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable g: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g h: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; PGI-S: Patients Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2; SOC: System Organ Class	

Nutzendimension Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität" zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Interventionsarm verstarb im Studienzeitraum kein Patient, während im Vergleichsarm ein Patient verstarb (RR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,19 [0,01; 4,13]; p-Wert: 0,1733).

Der Todesfall im Kontroll-Arm war auf eine Pneumonitis zurückzuführen. Der Prüfarzt hat den Zusammenhang des Todesfalls mit der Prüfintervention als unwahrscheinlich beurteilt.

Nutzendimension Morbidität

Behandelte Blutungen

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die Annualisierte Blutungsrate (ABR) der Patienten des Interventionsarms 1,62 und im Vergleichsarm 18,13. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,09 [0,04; 0,18]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 0,80 und im Vergleichsarm 13,57. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,06 [0,03; 0,13]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,52 und im Vergleichsarm 15,60. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,59]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms und im Vergleichsarm 0,00. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,00 [0,00; 0,59]; p-Wert: < 0,0185).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 4,92 und im Vergleichsarm 19,83. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,25 [0,11; 0,58]; p-Wert: 0,0013).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ ereigneten sich im Interventionsarm 8 Ereignisse, während es im Vergleichsarm keine Patienten ohne Blutungsepisoden gab. Daher war eine Berechnung der Odds-Ratio und des p-Wertes nicht möglich.

Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C und PGI-S)

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-C gaben 13 Patienten (76,5 %) des Interventionsarms zu Woche 24 eine Verbesserung an („sehr viel besser“ oder „besser“), während im Vergleichsarm kein Patient eine Verbesserung zu Woche 24 angab. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (RR [95 %-KI]: 15,00 [0,99; 226,51]; p-Wert: 0,0002).

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-S zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 4,24 [0,62; 28,76]; p-Wert: 0,0800).

Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand“ erhoben anhand der Skalen „Schmerzintensität“ und „Funktion der oberen Extremitäten“ des PROMIS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Schmerzintensität: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95 %-KI]: -0,78 [-1,82; 0,25]; p-Wert: 0,1321; Funktion der oberen Extremitäten: SMD [95 %-KI]: -0,55 [-0,40; 1,50]; p-Wert: 0,2500).

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)

Für den SF-36v2 zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Skalen „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Psychischer Summenscore“ und „Körperliche Schmerzen“. Da für die Skalen „Psychisches Wohlbefinden“, „Psychischer Summenscore“ und „Körperliche Schmerzen“ das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Für die Skala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Concizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Haem-A-QoL)

Für den Haem-A-QoL zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Dimensionen „Gesamtscore“, „Behandlung“ und „Sport und Freizeit“. Da für die Dimensionen „Gesamtscore“ und „Behandlung“ das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Für die Dimension „Sport und Freizeit“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zuungunsten von Concizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Hemo-TEM)

Für den Hemo-TEM zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Domänen „Gesamt“, „Handhabbarkeit“, „Störung“ und „körperliche Beeinträchtigung“. Da für die Skala „körperliche Beeinträchtigung“ das 95 %-KI der SMD den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Für die Skalen „Gesamt“, „Handhabbarkeit“ und „Störung“ hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Concizumab.

Nutzendimension Sicherheit

Für die Endpunkte zur Sicherheit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Nach gegenwärtigem Stand der medizinischen Erkenntnisse handelt es sich bei der Hämophilie A um eine chronische Erkrankung, die mit unterschiedlich schweren Auswirkungen einhergeht. Die Patienten weisen aufgrund des Faktorenmangels eine höhere Blutungstendenz auf,

wobei das Blutungsrisiko des einzelnen Patienten vor allem durch die FVIII-Restaktivität bestimmt wird [4, 5]. Entsprechend sind die in den Leitlinien formulierten Therapieziele sowie der dort benannte therapeutische Bedarf als richtungsweisend anzusehen [4, 6-8]:

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

Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungen und deren Konsequenzen ist eine regelmäßige und individuelle Prophylaxe mit FVIII-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und/oder lebensbedrohlichen Blutungen angezeigt [7, 9-11].

Zur medikamentösen Therapie der Hämophilie A stehen insbesondere verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FVIII-Präparate zur Verfügung, welche den fehlenden Faktor substituieren [4, 7]. Vor Einführung der Behandlung mit Faktorpräparaten Ende der 1960er Jahre hatten Patienten mit Hämophilie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und eine nur geringe Lebenserwartung [12].

Die schwerste Komplikation der FVIII-Substitution ist die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten Faktor VIII, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet werden [7, 13].

Bei Patienten mit HAwI ist die Fortführung einer lebenslangen und individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktors FVIII nur eingeschränkt möglich, da bei vorhandenen Inhibitoren die Faktor-Präparate in Abhängigkeit von der Ausprägung der FVIII-Inhibitor-Titer neutralisiert werden.

Zur Behandlung akuter Blutungen können bei Patienten mit Inhibitoren Bypassing-Präparate eingesetzt werden, die den direkten Weg des Gerinnungssystems umgehen und über einen Nebenweg (Bypassing) zur Gerinnung führen. Bei Inhibitoren mit geringem Titer (< 5 BE) kann bei akuten Blutungen außerdem zunächst die Gabe von hochdosierten FIX-Präparaten erfolgen, solange keine Anaphylaxie beobachtet werden kann.

Als Präparat zur Routineprophylaxe bei der HAwI ist neben Bypassing-Präparaten seit 2018 der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab zugelassen, welcher sich inzwischen als Behandlungsstandard für Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren etabliert hat [7, 14]. Im Gegensatz zu den FVIII-Präparaten und Bypassing-Präparaten wird Emicizumab subkutan appliziert.

Des Weiteren besteht ein wichtiges Ziel in der Therapie der Hämophilie in der Abkehr von der intravenösen Darreichung hin zu subkutan verabreichten Medikamenten., welche nicht auf die Faktorsubstitution abzielen [15]. So wurde Emicizumab von Patienten unter anderem aufgrund

seiner subkutanen Anwendung gegenüber ihrer vorherigen Therapie bevorzugt [15]. Da Emicizumab derzeit die einzig verfügbare subkutane Darreichungsform zur Routineprophylaxe der HAwI ist, besteht dementsprechend ein hoher medizinischer Bedarf an weiteren subkutanen Therapieoptionen.

Concizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen sowohl bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI als auch bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HBwI zugelassen ist. Durch Concizumab, welches ebenfalls als subkutane Injektion verabreicht wird, werden die subkutanen Therapieoptionen erweitert. Emicizumab ist in der Vorbereitung der Anwendung und Dosierung komplex und weist bei einem vierwöchigen Dosierungsintervall ein hohes Injektionsvolumen auf. Concizumab ist derzeit die einzige Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit HAwI und HBwI, die mit Hilfe eines gebrauchsfertiger Pen appliziert wird und sich damit in der Anwendung vorteilhaft von Emicizumab und intravenösen Behandlungsmöglichkeiten abhebt. Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden. Es steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßigem, lebenslangem Behandlungsbedarf das Potential hat, das tägliche Leben von Patienten zu vereinfachen.

Die positiven Eigenschaften von Concizumab spiegeln sich auch in den Ergebnissen der Studie Explorer7 wider. Da die in der Studie Explorer7 eingesetzte Vergleichstherapie, die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, nicht der zVT entspricht, werden die vorliegenden Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt.

Im ergänzend dargestellten direkten Vergleich von Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in der Kategorie Morbidität bei den Endpunkten „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“, „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“, „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“, „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-C.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch den SF-36v2 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile bei Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im psychischen Summenscore sowie den Domänen „Psychisches Wohlbefinden“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Bei dem Hämophilie-spezifischen Fragebogen Haem-A-QoL zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten beim Gesamtscore. Beim Fragebogen Hemo-TEM treten weitere statistisch signifikante Vorteile unter einer Behandlung mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung im Gesamtscore sowie in der Domäne „Schwierigkeiten mit der Injektion“ auf.

Es wurden keine statistisch signifikanten oder relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal täglichen Prophylaxebehandlung mit Concizumab und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparten im Auftreten von UE festgestellt.

In der Gesamtschau bestehen für Patienten mit einer Hämophilie A mit FXIII-Hemmkörpern (HAwI) ab 12 Jahren Vorteile in der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Einbußen bezüglich der Sicherheit.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt für den Nachweis des Zusatznutzens entsprechend §5 Abs. 3 AM-NutzenV keine Evidenz von Concizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für Patienten mir HAwI ergänzend die Studie Explorer7 dargestellt, die die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleicht.

Aufgrund der beschriebenen Vorteile von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern (HAwI) ab einem Altern 12 Jahren gegenüber einer Bedarfsbehandlung, wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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.

Concizumab (Alhemo®) wird angewendet als Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (HAwI) ab einem Altern von ab 12 Jahren [1].

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde im Beratungsgespräch am 09. Februar 2023 für Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Inhibitoren Emicizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt [16].

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

> Was ist der medizinische Zusatznutzen von Concizumab bei der Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit HAwI gegenüber einer Therapie mit Emicizumab?

Dazu werden patientenrelevante Endpunkte auf Basis der für das Anwendungsgebiet bestverfügbaren Evidenz dargestellt. Neben Studien für den direkten Vergleich von Concizumab mit der zVT Emicizumab werden ebenfalls indirekte Vergleiche über Brückenkomparatoren berücksichtigt.

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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studienstatus, Studiendauer, Sprache und Publikationstyp.

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit direktem Vergleich von Concizumab gegenüber der zVT Emicizumab dargestellt sowie die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich von Concizumab gegenüber der zVT Emicizumab.

Suche nach RCT (direkter Vergleich von Concizumab gegenüber der zVT Emicizumab)

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patientenpopulation	Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Inhibitoren	E1	Nicht E1, insbesondere: Patienten unter 12 Jahre Patienten ohne Inhibitoren Andere Erkrankung	A1
Intervention	Concizumab gemäß Fachinformation	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere Therapien Von der Fachinformation abweichende Behandlung	A2
Vergleichstherapie	Emicizumab gemäß Fachinformation	E3	Nicht E3	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet.	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	E5	Andere Studientypen	A5
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	E6	Nicht E6, insbesondere: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	A6
Studiendauer	Mindestens 6 Monate (24 Wochen)	E7	Nicht E7, insbesondere: Studiendauer kürzer als 6 Monate	A7
Sprache	Englisch oder Deutsch	E8	Andere Sprachen	A8
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. *Review*), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A9
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

Begründung der gewählten Einschlusskriterien

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation Patienten ab 12 Jahren mit HAwI.

Wenn in einer Studie neben der jeweiligen Teilpopulation auch weitere Patienten untersucht wurden, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen, so wird die betreffende Studie nicht ausgeschlossen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation muss jedoch klar abgegrenzt und identifizierbar sein, andernfalls wird die Studie ausgeschlossen.

Intervention

Anwendung von Concizumab gemäß Fachinformation [1].

Das empfohlene Dosierungsschema von Concizumab ist:

- Eine Aufsättigungsdosis von einmalig 1 mg/kg am ersten Tag
- Eine initiale Dosierung von 0,20 mg/kg ab dem zweiten Tag bis zur Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis (siehe unten)
- Einmalige Messung des Plasmaspiegels von Concizumab mittels validierter In-vitro-Diagnostik vier Wochen nach Behandlungsbeginn.
- Die individuelle Erhaltungsdosis wird anschließend einmalig basierend auf dem Plasmaspiegel von Concizumab festgelegt:
    - <200 ng/mL: 0,25 mg/kg einmal täglich
    - 200−4000 ng/mL: 0,20 mg/kg einmal täglich.
    - >4000 ng/mL: 0,15 mg/kg einmal täglich

Vergleichstherapie

Die vom G-BA bestimmte zVT ist Emicizumab [16].

Behandlung mit Emicizumab gemäß Fachinformation [17]:

- Dosierungsschema für die Initialdosis (Woche 1 bis 4): Die Dosis beträgt 3 mg/kg und ist einmal wöchentlich zu injizieren.
- Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): Die Dosis beträgt entweder 1,5 mg/kg als einmal wöchentliche Injektion, 3 mg/kg als Injektion alle 2 Wochen oder 6 mg/kg als Injektion alle 4 Wochen. Die Entscheidung, ob die Erhaltungsdosis 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen angewendet werden soll, sollte nach Rücksprache mit dem Arzt und gegebenenfalls der Betreuungsperson getroffen werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA [18] vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit.

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) [18].

Studiendauer

Für chronische Erkrankungen muss die Studiendauer mindestens 6 Monate (24 Wochen) betragen.

Studienstatus

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Sprache

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigefügt werden [19].

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts und Errata.

Suche nach RCT (indirekter Vergleich von Concizumab gegenüber der zVT Emicizumab)

Die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich von Concizumab gegenüber der zVT Emicizumab wurde in zwei Schritten vorgenommen:

- Suche nach RCT mit Concizumab ohne Einschränkung der Vergleichstherapie
- Suche nach RCT mit Emicizumab mit Einschränkung der Vergleichstherapie der identifizierten Studie(n) zu Concizumab, die im 1. Schritt identifiziert wurden. ´

Suche nach Studien mit Concizumab ohne Einschränkung der Vergleichstherapie

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, Teil 1: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patientenpopulation	Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Inhibitoren	E1	Nicht E1, insbesondere: Patienten unter 12 Jahre Patienten ohne Inhibitoren Andere Erkrankung	A1
Intervention	Concizumab gemäß Fachinformation	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere Therapien Von der Fachinformation abweichende Behandlung	A2
Vergleichstherapie	Jegliche Vergleichstherapie	E3	-	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet.	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	E5	Andere Studientypen	A5
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	E6	Nicht E6, insbesondere: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	A6
Studiendauer	Mindestens 6 Monate (24 Wochen)	E7	Nicht E7, insbesondere: Studiendauer kürzer als 6 Monate	A7
Sprache	Englisch oder Deutsch	E8	Andere Sprachen	A8
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. *Review*), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A9

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

Begründung der gewählten Einschlusskriterien

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die, für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation Patienten ab 12 Jahren mit HAwI.

Wenn in einer Studie neben der jeweiligen Teilpopulation auch weitere Patienten untersucht wurden, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen, so wird die betreffende Studie nicht ausgeschlossen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation muss jedoch klar abgegrenzt und identifizierbar sein, andernfalls wird die Studie ausgeschlossen.

Intervention

Anwendung von Concizumab gemäß Fachinformation [1].

Das empfohlene Dosierungsschema von Concizumab ist

- Eine Aufsättigungsdosis von einmalig 1 mg/kg am ersten Tag
- Eine initiale Dosierung von 0,20 mg/kg ab dem zweiten Tag bis zur Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis (siehe unten)
- Einmalige Messung des Plasmaspiegels von Concizumab mittels validierter In-vitro-Diagnostik vier Wochen nach Behandlungsbeginn.
- Die individuelle Erhaltungsdosis wird anschließend einmalig basierend auf dem Plasmaspiegel von Concizumab festgelegt:
    - <200 ng/mL: 0,25 mg/kg einmal täglich
    - 200−4000 ng/mL: 0,20 mg/kg einmal täglich.
    - >4000 ng/mL: 0,15 mg/kg einmal täglich

Vergleichstherapie

Als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich kommt jegliche Vergleichstherapie infrage.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA [18] vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit.

Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) [18].

Studiendauer

Für chronische Erkrankungen muss die Studiendauer mindestens 6 Monate (24 Wochen) betragen.

Studienstatus

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Sprache

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigefügt werden [19].

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts und Errata.

Suche nach RCT mit Emicizumab mit Einschränkung der Vergleichstherapie der identifizierten Studie(n) zu Concizumab, die im 1. Schritt identifiziert wurden

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, Teil 2: Studien mit der zVT Emicizumab

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patientenpopulation	Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Inhibitoren	E1	Nicht E1, insbesondere: Patienten unter 12 Jahre Patienten ohne Inhibitoren Andere Erkrankung	A1
Intervention	Emicizumab	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere Therapien Von der Fachinformation abweichende Behandlung	A2
Vergleichstherapie	Vergleichstherapie der identifizierten Studie(n) zu Concizumab	E3	Andere Vergleichstherapie als die Vergleichstherapie der identifizierten Studie(n) zu Concizumab	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: Mortalität,	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet.	A4

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
	Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit			
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	E5	Andere Studientypen	A5
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	E6	Nicht E6, insbesondere: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	A6
Studiendauer	Mindestens 6 Monate (24 Wochen)	E7	Nicht E7, insbesondere: Studiendauer kürzer als 6 Monate	A7
Sprache	Englisch oder Deutsch	E8	Andere Sprachen	A8
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: *Abstracts*, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. *Review*), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A9
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

Begründung der gewählten Einschlusskriterien

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die, für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation Patienten ab 12 Jahren mit HAwI.

Wenn in einer Studie neben der jeweiligen Teilpopulation auch weitere Patienten untersucht wurden, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen, so wird die betreffende Studie nicht ausgeschlossen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation muss jedoch klar abgegrenzt und identifizierbar sein, andernfalls wird die Studie ausgeschlossen.

Intervention

Anwendung von Emicizumab gemäß Fachinformation [17].

- Dosierungsschema für die Initialdosis (Woche 1 bis 4): Die Dosis beträgt 3 mg/kg und ist einmal wöchentlich zu injizieren.

- Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): Die Dosis beträgt entweder 1,5 mg/kg als einmal wöchentliche Injektion, 3 mg/kg als Injektion alle 2 Wochen oder 6 mg/kg als Injektion alle 4 Wochen. Die Entscheidung, ob die Erhaltungsdosis 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/ kg alle vier Wochen angewendet werden soll, sollte nach Rücksprache mit dem Arzt und gegebenenfalls mit der Betreuungsperson getroffen werden.

Vergleichstherapie

Damit die Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich von Concizumab mit der zVT Emicizumab geeignet ist, muss die Vergleichstherapie der Studie(n) zu Emicizumab der Vergleichstherapie der identifizierten Studie(n) zu Concizumab entsprechen, sodass diese Vergleichstherapie als Brückenkomparator dienen kann.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA [18] vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit.

Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) [18].

Studiendauer

Für chronische Erkrankungen muss die Studiendauer mindestens 6 Monate (24 Wochen) betragen.

Studienstatus

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Sprache

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigefügt werden [19].

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts und Errata.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools erfolgte am 19.02.2025 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in

den Cochrane-Datenbanken. Die Suchstrategie wurde für die jeweilige Datenbank adaptiert. In MEDLINE und EMBASE wurde die Suchstrategie mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt [20]. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

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 Stu-

dien, 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 wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und über das World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

Ergänzend wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. 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.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu den bereits identifizierten Studien in die Bewertung einfließen.

Im Anwendungsgebiet HAwI wurden folgende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V identifiziert:

- Emicizumab (Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348), Beschluss vom 20.09.2018

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der über die systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt. Bei Diskrepanzen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

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.

Da die verfügbare Evidenz weder für einen direkten noch einen indirekten Vergleich zwischen Concizumab und der vom G-BA bestimmten zVT Emicizumab geeignet ist, wird die Studie Explorer7, die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleicht, im Folgenden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotentials der für die Nutzenbewertung relevanten Nachweise erfolgte entsprechend der Anforderungen des G-BA und des IQWiG. Für die Einstufungen der Verzerrungsaspekte wurde die Checkliste in Anhang 4-F genutzt. Die Verzerrungsaspekte wurden dabei endpunktübergreifend (auf Studienebene) und endpunktspezifisch eingeschätzt. Als Bewertungsgrundlage wurden die zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienprotokoll, Studienbericht und statistischem Analyseplan genutzt.

Das Verzerrungspotential einer randomisierten Studie wird als „niedrig" oder „hoch" eingestuft.

Ein „niedriges" Verzerrungspotential liegt vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit nicht vorliegt. Die Ergebnisse würden sich bei einer Modifikation eines potenziell verzerrenden Aspektes qualitativ nicht verändern.

Eine „hohe" Verzerrung, liegt dagegen vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei einer Modifikation eines potenziell verzerrenden Aspektes qualitativ verändern könnten.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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 Charakteristika der ergänzend dargestellten Studie Explorer7 werden in Abschnitt 4.3.1.2 und anhand der Items 2b bis 14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E dargestellt.

Die Methodik der Studie wird basierend auf dem Studienprotokoll, dem Studienbericht und dem statistischen Analyseplan beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

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

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der HAwI-Population der ergänzend dargestellten Studie Explorer7 werden folgende Patientencharakteristika dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Region
- Inhibitor-Test Ergebnisse
- Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt
- Zielgelenke vor Studieneintritt

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV umfassen patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die „Verbesserung des Gesundheitszustandes“, die „Verkürzung der Krankheitsdauer“, die „Verlängerung des Überlebens“, die „Verringerung von Nebenwirkungen“ sowie die „Verbesserung der Lebensqualität“. Insgesamt werden zu diesen Effekten die im Folgenden beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte im Dossier dargestellt. Eine Übersicht der in der für die Nutzenbewertung von Concizumab relevanten Studie Explorer7 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in der folgenden Tabelle 4-6.

Tabelle 4-6: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden

Nutzendimension	Endpunkt
Mortalität	Gesamtmortalität[a]

Morbidität	• Behandelte Blutungsepisoden
	  • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden
	  • Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden
	  • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen
	  • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen
	  • Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden

Nutzendimension	Endpunkt

	• Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit („Zero Bleedings“)
	• Krankheitssymptomatik
	  • Erhoben mittels PGI-C
	  • Erhoben mittels PGI-S
	• Gesundheitszustand
	  • Erhoben mittels PROMIS Short Form v2.0 (Skalen “PROMIS Upper Extremity Short Form 7a” sowie “PROMIS Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a”)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	  • Erhoben anhand des SF-36v2
	  • Erhoben anhand des Hemo-TEM
	  • Erhoben anhand des Haem-A-QoL

Sicherheit	• Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
	  • Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
	  • Schwere unerwünschte Ereignisse
	  • Moderate unerwünschte Ereignisse
	  • Milde unerwünschte Ereignisse
	  • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	  • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
	  • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thromboembolische Ereignisse
	• Unerwünschte Ereignisse ausgewertet nach SOC und PT

a: Mortalität war kein Zielkriterium in der bewertungsrelevanten Studien Explorer7, jedoch wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst. Diese Ergebnisse werden bei den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt (als tödliche UE) PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SF-36v2: 36-Item Short Form Health Survey; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte

Die aufgeführten Endpunkte werden als patientenrelevant angesehen. Ziel der Studie Explorer7 war der Vergleich der Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bezüglich der Reduktion von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit HAwI. Für das vorliegende Anwendungsgebiet HAwI entspricht die Vergleichstherapie der Studie Explorer7 nicht der vom G-BA vorgegebenen zVT. Daher werden die Ergebnisse der Studie Explorer7 lediglich ergänzend dargestellt. Im Folgenden werden Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der verschiedenen Endpunkte näher beschrieben:

Nutzendimension Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Die Mortalität wird in dem vorliegenden Dossier über die Anzahl der in der Studie aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Diese wurden über den Studienzeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalysen dokumentiert.

Validität

Der Endpunkt Gesamtmortalität ist objektiv interpretierbar und seine Validität gegeben. Er ist eindeutig und objektiv definiert und messbar.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung definierter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt.

Nutzendimension Morbidität

Behandelte Blutungsepisoden

Operationalisierung

Die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden während der jeweiligen Beobachtungszeiträume definiert die Blutungsrate eines Patienten.

Dabei wird eine behandelte Blutungsepisode als jede Blutungsepisode definiert, bei der zwischen dem Beginn und dem Ende der Blutung der Einsatz eines Gerinnungsfaktor-haltigen Produkts berichtet wurde. Mehrere Blutungen, die zum gleichen Zeitpunkt auftreten, werden als eine Blutungsepisode gezählt.

Erneut aufgetretene Blutungen werden als separate Blutungsepisode betrachtet. Eine erneute Blutung ist definiert als eine Blutungsepisode (Verschlimmerung des Zustands der Blutungsstelle, z. B. Schwellung, Schmerzen), die innerhalb von 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung einer vorherig behandelten Blutungsepisode (oder erneuten Blutung) an derselben anatomischen Lokalisation beginnt. Es ist zu beachten, dass mehr als eine erneute Blutung im Zusammenhang mit der gleichen Blutung stehen kann. Wenn eine Blutung an derselben Lokalisation mehr als 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung einer vorherigen Blutung oder einer erneuten Blutung an derselben Lokalisation auftritt, wird die Blutung als neue Blutungsepisode definiert.

Blutungsepisoden wurden zu jeder Studienvisite erfasst.

Validität

Behandelte Blutungsepisoden sind objektiv und eindeutig anhand der Notwendigkeit einer Behandlung evaluierbar.

Patientenrelevanz

Blutungsepisoden bei Patienten mit HAwI können spontan oder nach einem leichten Trauma in Gelenken, Muskeln und Weichteilen auftreten. Wiederkehrende Blutungsepisoden an der gleichen Stelle, zumeist in stark belasteten Gelenken, führen zu irreversiblen Gelenkschäden einschließlich chronischer Arthropathie, Muskelatrophie und Deformitäten. Die Behandlung von aufgetretenen Blutungsepisoden kann die Arthropathie verzögern, aber nicht verhindern [21-23]. Zudem können Blutungsepisoden akut lebensbedrohlich werden [24, 25]. Aufgrund des direkten Zusammenhangs des Auftretens von Blutungen und den damit einhergehenden Komplikationen ist die Anzahl von behandelten Blutungsepisoden als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Entsprechend der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer stellen die Prophylaxe sowie Behandlung von Blutungen sowie deren Komplikationen und Folgeschäden zentrale Therapieziele einer Hämophilie-Behandlung dar [7].

Die Patientenrelevanz einer signifikanten Reduktion der Blutungsrate wurde vom G-BA in mehreren Nutzenbewertungsverfahren bestätigt [26]. Auch das IQWiG stuft das Auftreten von Blutungen in einem Rapid Report zur Hämophilie A als patientenrelevanten Endpunkt ein [27].

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Die Verwendung standardisierter Fragebögen zur Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands ist in klinischen Studien weitgehend etabliert. In der Studie Explorer7 wurde die patientenberichtete Krankheitssymptomatik und der Gesundheitszustand mittels validierter Fragebögen gemessen.

Die Fragebögen wurden, sofern in der Landessprache verfügbar, vom Patienten gemäß dem Studienablaufplan ausgefüllt. Der Patient füllte die Fragebögen als ePROs aus und verwendete dazu ein eDiary. Davon ausgenommen war der Fragebogen PROMIS (einige Länder), der auf Papier ausgefüllt wurde.

Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C)

Operationalisierung

Der Fragebogen PGI-C erfasst die Morbidität anhand der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament wird dabei durch die Patienten selbst auf einer 7-stufigen Antwortskala von 0 („sehr viel besser“) bis 6 („sehr viel schlechter“) eingeschätzt:

Der PGI-C wurde während der Hauptphase der Studie Explorer7 zu Woche 4, 8, 16, 24 und 32 erhoben, wobei für den Behandlungsvergleich nur die Auswertung bis Woche 24 relevant ist.

Der PGI-C wurde nicht zu Baseline erhoben. Folglich ist eine Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 nicht verfügbar. Beim Messniveau des PGI-C „Gesamtveränderung Ihres körperlichen Funktionsniveaus seit Beginn der Einnahme des Studienmedikaments“ mit den 7 Stufen: sehr viel besser, mäßig besser, ein wenig besser, keine Veränderung, ein wenig schlechter, mäßig schlechter und sehr viel schlechter, handelt sich maximal um das Messniveau einer Ordinalskala. Die Beziehung zwischen den PGI-C Bewertungen und dem klinischen Status ist demnach nicht linear und daher nicht für eine MMRM-Analyse geeignet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für den Vergleich zwischen Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Bypass-Präparaten für den PGI-C eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Responder gilt ein Patient, der bei Woche 24 mit „sehr viel besser“ oder „mäßig besser“ geantwortet hat.

Validität

Der PGI-C ist ein anerkanntes Instrument zur Bewertung der Morbidität. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst berichtet und gibt unmittelbar die Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit wieder. Der PGI-C wurde außerdem vom G-BA als valider Parameter zur Zusatznutzenableitung in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen [28, 29].

Patientenrelevanz

Die Bewertung der Morbidität anhand der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen mittels PGI-C ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt.

Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-S)

Operationalisierung

Der Fragebogen PGI-S ist ein patientenberichtetes 1-Item-Messinstrument zur Erfassung der Morbidität anhand der Schwere von Symptomen oder Symptomkomplexen (wählbar je nach Grunderkrankung). Die Patienten werden gebeten, die Antwort zu wählen, die am besten den Grad ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit in der vergangenen Woche beschreibt. Die Antwortskala enthält 5 Optionen von „sehr gut“ bis „sehr schlecht“.

Der PGI-S wurde zu Baseline, Woche 4, 8, 16, 24 und 32 erhoben, wobei für den Behandlungsvergleich nur die Auswertung bis Woche 24 relevant ist.

Beim Messniveau des PGI-S „Grad der körperlichen Funktionsfähigkeit in der letzten Woche“ mit 5 Stufen: sehr gut, gut, mittelmäßig, schlecht und sehr schlecht, handelt sich maximal um das Messniveau einer Ordinalskala. Die Beziehung zwischen den PGI-S Bewertungen und dem klinischen Status ist demnach nicht linear und daher nicht für eine MMRM-Analyse geeignet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für den Vergleich zwischen Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Bypass-Präparaten für den PGI-S eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Responder gilt ein Patient, der sich von Baseline bis Woche 24 um mindestens eine Stufe verbessert.

Validität

Der PGI-S ist ein anerkanntes Instrument zur Bewertung der Morbidität. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst berichtet und gibt unmittelbar die Schwere der Symptome wieder. Die Einschätzung des Schweregrads der Symptome durch den Patienten mittels PGI-S wurde durch den G-BA in mehreren Nutzenbewertungen als patientenrelevant erachtet [30, 31].

Patientenrelevanz

Die Bewertung der Symptomschwere gemessen mittels PGI-S ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt.

Gesundheitszustand (mittels PROMIS)

Operationalisierung

PROMIS ist ein validiertes, generisches System zur Bewertung der Morbidität, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbstberichteten Beurteilung der körperlichen, psychischen und sozialen Gesundheit besteht. In der Studie Explorer7 wurden die patientenberichteten Fragebögen PROMIS Upper Extremity Short Form 7a und PROMIS Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a erhoben.

In der PROMIS Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a („Schmerzintensität“) bewerten die Patienten ihre durchschnittlichen Schmerzen in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („schlimmste vorstellbaren Schmerzen“). Höhere Werte zeigen dabei eine höhere Schmerzintensität an.

Die PROMIS Upper Extremity Short Form 7a („Funktion der oberen Extremitäten“) besteht aus 7 Fragen zur körperlichen Funktion der oberen Extremitäten unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („kann ich nicht“) bis 4 („kann ich ohne Schwierigkeiten“). Höhere Werte entsprechen einer verbesserten körperlichen Funktion.

Die Veränderungen der PROMIS-Scores von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 16 und 24 wurden mit Hilfe eines MMRM adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening, Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren analysiert.

Validität

PROMIS ist ein weit verbreitetes Instrument zur Erfassung der Morbidität, welches bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren von IQWiG und G-BA als patientenrelevant anerkannt wurde [32].

Patientenrelevanz

Die Bewertung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PROMIS ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt.

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)

Operationalisierung

Der validierte Fragebogen SF-36v2 ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 36 Fragen. Der SF-36v2 umfasst die acht Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Dabei entsprechen höhere Werte auf allen Skalen des SF-36v2 einer verbesserten Gesundheit bzw. einer geringeren Symptomatik. In der Studie Explorer7 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Domänen „körperliche Schmerzen“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“ erhoben.

Der SF-36v2 wurde, sofern in der Landessprache verfügbar, vom Patienten gemäß dem Studienablaufplan ausgefüllt. Der Patient füllte den Fragebogen als ePROs aus und verwendete dazu ein eDiary. Die Veränderungen der SF-36v2-Scores von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 16 und 24 wurden mit Hilfe eines MMRM adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening, Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren analysiert.

Validität

Der SF-36v2 ist ein generischer und international anerkannter und vom G-BA akzeptierter Fragebogen zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten, der bereits in früheren Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurde [33-36].

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant.

Der Fragebogen SF-36v2 ist laut Aussage des G-BA aus diversen Beratungsgesprächen ein validiertes generisches Messinstrument, das für die Bewertung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet scheint. Entsprechend wurde der SF-36v2 vom G-BA bereits in früheren Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [35].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Haem-A-QoL)

Operationalisierung

Der Haem-A-QoL Fragebogen ist ein Hämophilie-spezifischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der körperliche, emotionale und soziale Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in 10 Dimensionen (körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden / Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Behandlung“, „Sport und Freizeit“, „Arbeit und Schule“,

„Bewältigung“, „Zukunft“, „Familienplanung“ sowie „Partnerschaft und Sexualität“) mit 46 Einzelfragen erfasst. Die Fragen können mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ gewertet werden. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung der Lebensqualität. Es ist zu beachten, dass der Haem-A-QoL-Fragebogen nur für Patienten im Alter von ≥ 17 Jahren validiert ist.

Der Fragebogen wurde, sofern in der Landessprache verfügbar, vom Patienten gemäß dem Studienablaufplan ausgefüllt. Der Fragebogen Haem-A-QoL (alle Länder) wurde vom Patienten auf Papier ausgefüllt.

Die Veränderungen des Haem-A-QoL-Scores von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 16 und 24 wurden mit Hilfe eines MMRM adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening, Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren analysiert.

Validität

Haem-A-QoL ist ein validierter und vom G-BA akzeptierter Fragebogen [37-39].

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant.

Der Haem-A-QoL stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt wurde [26].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Hemo-TEM)

Operationalisierung

Der Hemo-TEM-Fragebogen wurde in der Studie Explorer7 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter dem Aspekt Behandlungslast genutzt. Der Hemo-TEM enthält 26 Fragen zu den Behandlungserfahrungen in den 5 Domänen „Schwierigkeiten mit der Injektion", "körperliche Auswirkungen", "Beeinträchtigung des täglichen Lebens", „Behandlungsaufwand“ und „emotionale Auswirkungen". Darüber hinaus wurde ein Gesamtscore ausgewertet. Niedrigere Werte in allen Bereichen entsprechen einer geringeren Belastung durch die Behandlung.

Der Hemo-TEM wurde, sofern in der Landessprache verfügbar, vom Patienten gemäß dem Studienablaufplan ausgefüllt. Der Patient füllte den Fragebogen als ePROs aus und verwendete dazu ein eDiary.

Die Veränderungen des Hemo-TEM -Scores von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 16 und 24 wurden mittels ANCOVA adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und Baseline-Wert analysiert.

Validität

Der Hemo-TEM ist ein validiertes Instrument, welches geeignet ist, um die Belastung durch eine Hämophiliebehandlung zu bewerten [40]. Damit ist sowohl für klinische Studien als auch

für den Behandlungsalltag geeignet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen und somit die Behandlung auf die Patientenbedürfnisse abzustimmen.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant.

Nutzendimension Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einer Patientin, die die Studienmedikation erhielt, wobei es nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation stehen musste. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stand.

Folgende Ereignisse werden dargestellt:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
    - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
    - Schwere unerwünschte Ereignisse
    - Moderate unerwünschte Ereignisse
    - Milde unerwünschte Ereignisse
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thromboembolische Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse ausgewertet nach SOC und PT

Validität

In der Studie Explorer7 wurden die UE objektiv, kontinuierlich und detailliert nach internationalem Standard der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erfasst, weshalb sie als valide einzustufen sind.

Patientenrelevanz

UE wirken sich direkt auf den Gesundheitszustand der Patienten aus, indem sie beispielsweise zu Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens und der Lebensqualität führen können. Sie sind deshalb zweifelsfrei als patientenrelevant zu bewerten, was sich u. a. auch in der VerfO des G-BA sowie dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG wiederfindet [18, 41]. Es ist dennoch unerlässlich, die Quantität und Intensität von UE kritisch in Relation zu dem durch den Wirkstoff erzielbaren klinischen und patientenrelevanten Nutzen zu beurteilen.

Statistische Methoden sowie relevante Analysepopulation und relevanter Datenschnitt

Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie Explorer7

Die Behandlung mit Concizumab wurde in der Studie Explorer7 und Explorer8 aufgrund von 5 nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei 3 Patienten im Zeitraum von März bis August 2020 unterbrochen. In der Studie Explorer7 war ein Patient betroffen, während in der Studie Explorer8 zwei Patienten betroffen waren.

Bei dem betroffenen Patienten der Studie Explorer7 handelt es sich um einen 28-jährigen Patienten, der nach 20 Tagen Concizumab-Behandlung einen Niereninfarkt entwickelte. Der Patient erhielt in den drei Tagen vor dem Ereignis aufgrund einer Handgelenksblutung eine Begleitbehandlung mit NovoSeven® (aktivierter Gerinnungsfaktor VI), die möglicherweise zu dem Ereignis beigetragen haben könnte. Aufgrund der vorliegenden Informationen kann ein kausaler Zusammenhang mit der Concizumab-Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll nach dem Ereignis abgebrochen [2].

In der Studie Explorer8 erlitt ein 46-jähriger Patient nach einer Behandlung mit 67 IU/kg Blutgerinnungsfaktor-VIII-präparat (FVIII) aufgrund einer vermuteten Kniegelenksblutung einen Myokardinfarkt. In den Monaten vor dem Ereignis hatte der Patient gelegentlich einen subklinischen Blutdruckanstieg und leichte Brustschmerzen bemerkt, die er als stressbedingte Müdigkeit ansah und daher nicht dem Prüfarzt meldete. Als zusätzliche Risikofaktoren sind zudem zu berücksichtigen, dass der Patient mehr als 10 Jahre rauchte (während der Studie ca. 7–8 Zigaretten pro Tag) und einen erhöhten Blutdruck (durchschnittlich 131/98 Millimeter Quecksilbersäule [mmHg] bei Studieneinschluss) aufwies. Eine familiäre kardiovaskuläre Vorgeschichte war nicht bekannt. Das Elektrokardiogramm und die Cholesterinwerte beim Screening waren normal. Darüber hinaus ereignete sich etwa einen Monat vor dem Ereignis eine Verschlimmerung einer chronischen Pulpitis. Der Patient wurde daher mit nichtsteroidale Antirheumatika sowie Azithromycin behandelt. Zusätzliche erfolgte die Extraktion eines Zahnes unter FVIII-Abdeckung. Trotz relevanter Risikofaktoren und der Tatsache, dass Herzinfarkte gelegentlich bei Hämophilie-Patienten auftreten, kann ein kausaler Zusammenhang mit Concizumab nicht ausgeschlossen werden. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll abgebrochen [3].

Der zweite Patient der Studie Explorer8 mit einem thromboembolischen Ereignis war ein 44-jähriger Patient mit einer medizinisch relevanten Vorgeschichte von Unterschenkelödemen und einem BMI von 30. Der Patient verabreichte sich selbst während der Concizumab-Behandlung fast täglich FVIII (35 IU/kg) aufgrund vermuteter Muskelblutungen und erhielt zudem eine

Begleitbehandlung mit ADVATE® (humaner rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII). Der Patient entwickelte nach etwa drei Monaten unter Behandlung mit Concizumab eine tiefe Venenthrombose im Unterschenkel, eine Medianvenenthrombose und eine Lungenembolie. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll abgebrochen. Zusätzlich erhielt der Patient Xarelto® (Rivaroxaban). Aufgrund der Art der Ereignisse kann ein kausaler Zusammenhang mit der Concizumab-Behandlung nicht ausgeschlossen werden [3].

In Folge der Untersuchungen der Ursache der nicht-fatalen thromboembolischen Ereignisse wurden Maßnahmen zur Risikominimierung für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen in den beiden Studien Explorer7 und Explorer8 implementiert. Die Studienprotokolle wurden aktualisiert, um die festgelegten Maßnahmen vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umzusetzen.

Diese Maßnahmen beinhalten, dass Patienten bei Verdacht auf eine Blutung zunächst in jedem Fall das Studienzentrum kontaktieren müssen, bevor eine Behandlung der Blutung durchgeführt wird. Zusätzlich wurde ein neuer Protokollabschnitt mit Dosierungsrichtlinien für die Behandlung von leichten und mittelschweren Durchbruchblutungen ergänzt.

Darüber hinaus wurde ein neues Concizumab-Dosierungsschema eingeführt, welches eine initiale Tagesdosis von 0,20 mg/kg (statt 0,25 mg/kg) vorsieht und Kriterien zur Anpassung der Erhaltungsdosis auf 0,25 mg/kg, 0,20 mg/kg oder 0,15 mg/kg basierend auf dem Concizumab-Plasmakonzentration, welche 4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Hilfe einer validierten in-vitro-Diagnostik bestimmt wird, festlegt. Die Aufsättigungsdosis betrug weiterhin 1,0 mg/kg. Größere elektive Operationen waren in der Studie nicht mehr erlaubt.

Zusätzlich wurden die Regeln zum generellen Abbruch der Studie dahingehend angepasst, dass bereits das Auftreten eines (statt zwei) signifikanten thromboembolischen Ereignisses, einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, einer thrombotischen Mikroangiopathie oder eines Todesfalls eines Studienteilnehmers, der möglicherweise mit Concizumab in Zusammenhang steht, den Abbruch der Studie zur Folge haben kann. In solchen Fällen wird das Sicherheitskomitee von Novo Nordisk alle verfügbaren Daten auswerten und über weitere Maßnahmen entscheiden.

Alle relevanten Änderungen wurden in den Einverständniserklärungen der Patienten reflektiert.

Während der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung erhielten Patienten im Studien-Arm 2 (Concizumab-Prophylaxe) die verfügbare Standardbehandlung.

Bei Wiederaufnahme der Studie erhielten Patienten aus den Studienarmen 2–4 (Concizumab), die keine Abbruchkriterien erfüllten, das neue Dosierungsschema für Concizumab ab Visite 2a. Probanden, die bereits vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen worden waren und in der Studie verblieben, wurden danach in ihren ursprünglichen Studien-Arm zurückgeführt. Diese Patienten mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen.

Nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab mit dem angepassten Dosierungsschema traten keine thromboembolischen Ereignisse während der Studie auf.

Die Patienten, die vor der Behandlungspause dem Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) zugewiesen worden waren, wurden angewiesen, ihre bedarfsabhängige Behandlung während der Pause fortzusetzen und Daten zu melden, bis die Studie fortgeführt wurde. Alle diese Patienten hatten mindestens 24 Wochen bedarfsabhängige Behandlung abgeschlossen, als die Studie wieder aufgenommen wurde.

Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab mit dem neuen Dosierungsschema für bis zu 128 Wochen (Arme 2−4) zusätzlich oder 136 Wochen (Arm 1) zusätzlich zu erhalten.

Das neue Dosierungsschema für Concizumab, das ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das von der EMA zugelassene sowie der deutschen Fachinformation von Concizumab entsprechende Dosierungsschema.

Präspezifizierte Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt der Studie Explorer7 war als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle eingeschlossenen Patienten die Hauptphase der Studie abgeschlossen haben (Visite 9 bzw. 9a in Arm1 und Visite 10a in Arm 2), oder die Behandlung abgebrochen haben, oder aus der Studie ausgeschieden sind. Die Hauptphase der Studie war für Patienten im Kontroll-Arm (Arm1) nach 24 Wochen und für Patienten im Interventionsarm nach 32 Wochen abgeschlossen (Screening-Zeitraum nicht eingeschlossen). Der primäre Datenschnitt hat am 27.12.2021 stattgefunden.

Außerdem war ein weiterer Datenschnitt zur Woche 56 geplant. Dieser Datenschnitt war definiert als Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in den Armen 2, 3 und 4 die Visite 13a abgeschlossen haben oder die Behandlung abgebrochen haben. Der Datenschnitt fand am 13.06.2022 statt. und umfasste blutungsbezogene Endpunkte und Endpunkte zur Sicherheit. Dieser Datenschnitt ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Im vorliegenden Modul relevante Analysepopulation und relevanter Datenschnitt

Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen basieren auf der für die Fragestellung relevanten HAwI-Population der Arme 1 und 2 der Studie Explorer7. Im Sinne des ITT-Prinzips wurden für beide Arme auch die Daten von Patienten, die die Beobachtungsdauer von 24 Wochen (Arm 1) bzw. 32 Wochen (Arm 2) nicht erreicht hatten, in die Analyse eingeschlossen.

Aus Arm 1 (Kontrolle) sind alle 9 eingeschlossenen HAwI-Patienten für das vorliegende Dossier relevant. Für diese Patienten wurde der Zeitraum von Beginn der Studie bis Ende der Hauptphase (Ende der Bedarfsbehandlung für Patienten in Arm 1 zur Visite 9) in die Analyse eingeschlossen. Geplant war eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen. Da die Patienten in Arm 1 angewiesen waren, während der Unterbrechung der Concizumab- Behandlung

von März bis August 2020 weiterhin Ereignisse zu dokumentieren, betrug die mediane Beobachtungsdauer für Patienten in Arm 1 24 Wochen (sowohl für die Sicherheitsanalysen als auch für alle anderen Endpunkte, Tabelle 4-14).

Aus Arm 2 (Concizumab) der Studie sind nur diejenigen Patienten (n = 17) für das vorliegende Dossier relevant, die entsprechend der Concizumab-Fachinformation behandelt wurden. Das Dosierungsschema, das in der Studie Explorer7 ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das der deutschen Fachinformation entsprechende Dosierungsschema. Das ursprüngliche Dosierungsschema der Studie ist nicht Fachinformations-konform. Dementsprechend liegt der für die Nutzenbewertung relevante Behandlungszeitraum ausschließlich nach der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung. Daten, die vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung erhoben wurden, werden für die Darstellung der Ergebnisse für die HAwI-Population aus Arm 2 nicht berücksichtigt. In die Analyse eingeschlossen wurden Daten von Beginn der Fachinformations-konformen Behandlung bis zum primären Datenschnitt am 27.12.2021. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten in Arm 2 betrug 48,1 Wochen (sowohl für die Sicherheitsanalysen als auch für alle anderen Endpunkte, Tabelle 4-14).

Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analysepopulationen, die im Folgenden als mFAS (modified Full Analysis Set) bzw. als mSAS (modified Safety Analysis Set) bezeichnet werden.

Das mFAS umfasst für Arm 1 (Kontrolle) alle randomisierten Patienten der Studie Explorer7 mit HAwI, sowie für Arm 2 (Concizumab) alle randomisierten Patienten der Studie Explorer7 mit HAwI ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab.

Das mSAS entspricht sowohl für Arm 1 als auch für Arm 2 dem mFAS.

Darstellung der Analysen

Die für den jeweiligen Endpunkt verwendeten statistischen Modelle und berechneten Effektschätzer werden in der jeweiligen Ereignistabelle in Abschnitt 4.3.1.3 detailliert beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] 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 begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] 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[7, 5] 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 konnte nicht durchgeführt werden, weil die Explorer7 die einzige randomisieret kontrollierte Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Concizumab bei Patienten ab 12 Jahren mit HAwI gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten darstellt.

[5] 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.
[6] 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.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Für die Studie Explorer7 wurden präspezifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu ermitteln, ob sich Unterschiede durch die Patienten ergeben, die vor bzw. nach der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen wurden. Da prinzipiell nur der Zeitraum nach der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab einer Fachinformationskonformen Behandlung entspricht, ist nur diese Behandlungsperiode für die Nutzenbewertung relevant. Daher wird von einer Darstellung der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Dossier abgesehen.

Für die Studie Explorer7 wurden darüber hinaus *post-hoc* Sensitivitätsanalysen zu den Blutungsendpunkten durchgeführt, die im Unterschied zur nutzenbewertungsrelevanten Analyse die Zeiträume nicht berücksichtigt, in denen Patienten zusätzliche Faktorpräparate erhalten haben. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

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 Kategori-

sierung 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.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Zudem waren folgende Subgruppen für die Analyse der behandelte Blutungsepisoden präspezifiziert:

- Hämophilie-Typ (HAwI vs. HBwI)
- Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab: (Patienten randomisiert vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab vs. Patienten randomisiert nach Wiederaufnahme der der Behandlung mit Concizumab)

Für das vorliegende Dossier ist nur die Teilpopulation HAwI relevant. Dementsprechend entfällt im Folgenden die Darstellung der Subgruppenanalysen für das a priori geplante Merkmal Hämophilie-Typ. Darüber hinaus waren a priori Subgruppenanalysen geplant, um zu ermitteln, ob sich Unterschiede durch die Patienten ergeben, die vor bzw. nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab eingeschlossen wurden. Diese Analysen werden im Kontext der Studie Explorer7 auch als Sensitivitätsanalysen bezeichnet (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Da prin-

zipiell nur der Zeitraum nach der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab einer Fachinformations-konformen Behandlung entspricht, ist nur diese Behandlungsperiode für die Nutzenbewertung relevant. Daher wird von einer Darstellung dieser Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier abgesehen.

Subgruppenanalysen

In der Studie Explorer7 waren keine Subgruppenauswertungen im Studienprotokoll präspezifiziert. Im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens wurden Teilpopulationen entsprechend der Hämophilievariante (HAwI bzw. HBwI) gebildet. Für das vorliegende Modul 4A ist nur die Teilpopulation HAwI relevant. Für diese Teilpopulation wurden *post hoc* für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Anforderungen der Modulvorlage zu erfüllen. Folgende Effektmodifikatoren und Trennpunkte wurden untersucht:

- Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)
- Region basierend auf OECD-Mitgliedstaaten (OECD-Mitgliedsstaaten vs. OECD-Nichtmitgliedsstaaten)
- Krankheitsschwere anhand des Inhibitor-Titers zu Studienbeginn (< 5 BE vs. ≥ 5 BE)

Da eine HAwI aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbganges überwiegend Männer betrifft, entfielen Subgruppenanalysen zum Geschlecht.

Zusätzlich war ebenfalls eine *post-hoc* Subgruppenanalyse, die den Einfluss der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab auf die Teilpopulation der Patienten mit einer HAwI (Patienten randomisiert vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab vs. Patienten randomisiert nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab) untersucht, geplant. Da prinzipiell nur der Zeitraum nach der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab einer Fachinformations-konformen Behandlung entspricht, ist nur diese Behandlungsperiode für die Nutzenbewertung relevant. Daher wird von einer Darstellung dieser Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier abgesehen.

Alle dargestellten Subgruppenanalysen basieren auf der primären Studienauswertung (Datenschnitt 27.12.2021), welche die Datenbasis für die ergänzend dargestellten Analysen dieses Dossiers liefert.

Begründung der Wahl der Trennpunkte für post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen

Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)

Der gesetzte Trennpunkt für den Faktor Alter von 18 Jahren wurde verwendet, um unterschiedliche Effekte auf eine jugendliche bzw. erwachsene Studienpopulation abschätzen zu können. Die Darstellung eines Trennpunktes von „65 Jahren“ ist im vorliegenden Fall nicht sinnvoll durchführbar, da in die Studie Explorer7 keine Patienten > 65 Jahren mit HAwI eingeschlossen wurden.

Die genannten Trennpunkte bezüglich der Subgruppenanalyse „Alter“ wurden bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet „Hämophilie“ herangezogen [42].

Region basierend auf OECD-Mitgliedsstaaten (OECD-Mitgliedsstaaten vs. OECD-Nicht-mitgliedsstaaten)

Die Subgruppenanalyse nach Region basierend auf OECD-Mitgliedstaaten wurde durchgeführt, um unterschiedliche Lebensumstände und Versorgungssituationen der Patienten zu berücksichtigen. OECD-Mitgliedsstaaten verfügen über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem.

Begrenzte Aussagekraft der post-hoc Subgruppenanalyse „Krankheitsschwere“

Krankheitsschwere anhand des Inhibitor-Titers (< 5 BE vs. ≥ 5 BE)

Für Patienten, die an einer Hämophilie A ohne Inhibitoren leiden, wird die Krankheitsschwere in Abhängigkeit von der Faktor-VIII-Restaktivität bestimmt, die indirekt einen Hinweis auf das Ausmaß der Blutungsneigung der Patienten gibt.

Für Patienten mit einer HAwI kann die Faktor VIII-Restaktivität nicht mehr für die Bestimmung der Krankheitsschwere genutzt werden, da der Körper Antikörper gegen den Faktor VIII bildet und dadurch direkt die Faktor VIII-Restaktivität beeinflusst.

Eine Einteilung der Krankheitsschwere anhand des Inhibitor-Titers ist jedoch medizinisch nicht sinnvoll, da Inhibitoren wiederum nur im Zusammenhang mit der Gabe von Faktor VIII-Präparaten auftreten. Somit ist weder die Faktor VIII-Restaktivität noch der Inhibitor-Titer geeignet, um die Krankheitsschwere eines HAwI-Patienten zu beurteilen.

Zusätzlich lagen für Patienten der Explorer7 nur historische Inhibitor-Titer vor, so dass keine einheitliche Erhebung der Werte zu Studienbeginn möglich war. Dies beschränkt zusätzlich die Aussagekraft der Subgruppenanalyse.

Dennoch werden im Anhang 4-G ergänzend Subgruppenanalysen für das Merkmal „Krankheitsschwere anhand des Inhibitor-Titers“ gezeigt. Als Trennpunkt wurde dabei ein Inhibitor-Titer von 5 BE genutzt, da Patienten mit einem Titer < 5 BE als Low-Responder und Patienten mit einem Titer ≥ 5 BE als High-Responder bezeichnet werden.

Durchführung und Darstellung der *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen wurden analog zu den a priori geplanten Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. Die Interaktionstests wurden entweder durch entsprechende Interaktionsterme aus Behandlung und der jeweiligen Subgruppe in den Regressionsmodellen oder entsprechenden statistischen Tests (z. B. Breslow-Day Test) umgesetzt. Die Analysen wurden nicht für multiples Testen adjustiert.

Bei einem Interaktionstest mit einem p-Wert < 0,05 wurde von einem Hinweis auf eine Effektmodifikation zwischen den Subgruppen ausgegangen und die zugehörigen Subgruppenergebnisse separat dargestellt. Die Ergebnisse aller durchgeführten Interaktionstests wurden anhand der entsprechenden p-Werte in einer Übersichtstabelle dargestellt.

Bei der Beurteilung der zahlreichen Subgruppenanalysen ist zu beachten, dass diese weder für die Studie Explorer7 präspezifiziert waren noch für multiples Testen adjustiert wurden. Entsprechend muss die Aussagekraft dieser Analysen kritisch betrachtet werden. Ungleichgewichte zwischen den Subgruppenkategorien, geringe Stichprobengrößen und die hohe Anzahl statistischer Analysen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines p-Wertes < 0,05 auch im Falle eines zufälligen Ergebnisses. Es sollte daher auch immer die biologische und klinische Plausibilität solcher Ergebnisse bei Subgruppenanalysen erörtert und berücksichtigt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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)[10] und Rücker (2012)[11] 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

[8] 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.
[9] 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.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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[13, 14, 15]

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).*

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] 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
[15] 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Voraussetzung zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen adäquaten Brückenkomparator ist gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [41] eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Als Brückenkomparator wurde dabei eine Bedarfsbehandlung identifiziert. Entsprechend der Literaturrecherche konnten die Studien Explorer7 und HAVEN 1 identifiziert werden. Die beiden Studien HAVEN 1 und Explorer7 (Teilpopulation der Patienten mit HAwI) erfüllen jedoch nicht die Voraussetzungen zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2).

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 4-7: 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**
Explorer4	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: ca. 2,5 Jahre (08/2017 bis 01/2020)	Studienarm 1 Concizumab Studienarm 2 Eptacog alfa on-demand
Explorer7	ja	ja	laufend	Studiendauer: ca. 6 Jahre (10/2019 bis 12/2025) Datenschnitt primäre Analyse 27.12.2021 Weitere Analysen: • nach 56 Wochen (13.06.2022) • nach Ende der Extensionsphase	Studienarm 1 Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten Studienarm 2 Concizumab Studienarm 3[a] (nicht randomisiert) Concizumab Studienarm 4[a] (nicht randomisiert) Concizumab
a: Nicht für die Nutzenbewertung relevant					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand vom 19.02.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Explorer4	E2: Die Behandlung mit Concizumab erfolgte nicht gemäß Fachinformation, da die Dosierung von Concizumab von der Fachinformation abweicht. Als erste Dosis wurderd eine Aufsättigungsdosis von 0,5 mg/kg statt 1 mg/kg verabreicht, gefolgt von 0,15 mg/kg [mit potenzieller schrittweiser Dosiseskalation auf 0,25 mg/kg] statt 0,20 mg/kg bis zur Festlegung einer individuellen Erhaltungsdosis basierend auf dem Plasmaspiegel von Concizumab vier Wochen nach Behandlungsbeginn.
Explorer7	E3: Die Behandlung im Vergleichsarm erfolgte nicht mit Emicizumab

Da für die Beantwortung der oben genannten Fragestellung keine Studie für einen direkten Vergleich von Concizumab mit Emicizumab identifiziert werden konnte, wurden ebenfalls indirekte Vergleiche über Brückenkomperatoren berücksichtigt. Als Brückenkomparator wurde dabei die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten definiert. Entsprechend der Literaturrecherche konnte die Studien Explorer7 und HAVEN 1 identifiziert werden. Voraussetzung zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen adäquaten Brückenkomparator ist gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG [41] eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Diese Voraussetzung ist zwischen den Studien HAVEN 1 und Explorer7 nicht gegeben, wobei für das vorliegende Modul 4A nur die Teilpopulation der Patienten mit HAwI berücksichtigt wird (siehe 4.3.2.1.2). Die Studie Explorer7 und die vorliegenden Ergebnisse zur Teilpopulation der Patienten mit einer HAwI werden im vorliegenden Nutzendossier ergänzend dargestellt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 19.02.2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 124 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 30 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche konnte keine für die Nutzenbewertung geeignete Publikation identifiziert werden. Zur pivotalen RCT Explorer7 liegen 2 Vollpublikation vor [43, 44]. In der RCT Explorer7 ist die vom G-BA definierte zVT Emicizumab jedoch nicht umgesetzt und kann daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Studie wird als Zulassungsstudie in Abschnitt 4.3.1 ergänzend dargestellt.

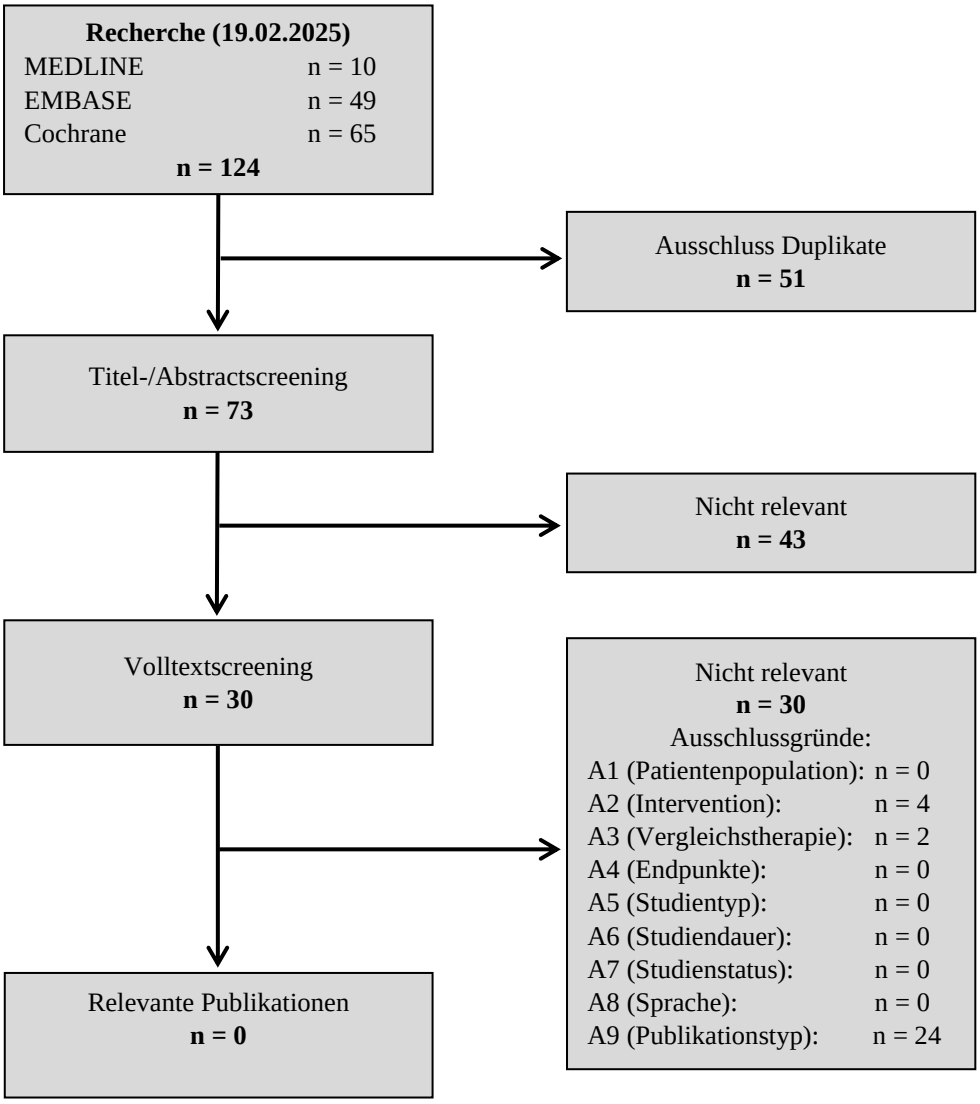


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-7) 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 4-9: 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)**
Keine				
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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Tabelle 4-9 bildet den Stand der Studienregister am 19.02.2025 ab.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, CTIS und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 57 Registereinträge identifiziert. Die Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Dabei konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden. Zur pivotalen RCT Explorer7 liegen mehrere Studienregistereinträge vor [45-50]. In der RCT Explorer7 ist die vom G-BA definierte zVT Emicizumab jedoch nicht umgesetzt und kann daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Studie wird als Zulassungsstudie in Abschnitt 4.3.1 ergänzend dargestellt.

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 4-7) 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 4-10: 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)**
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Tabelle 4-10 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 19.02.2025 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 0) 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 4-11: 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])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT identifiziert.[e]						
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. e: Die Ergebnisse der Studie Explorer7, die im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet Patienten mit HAwI untersuchte, werden ergänzend dargestellt.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

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

Aufgrund ihres Charakters wird die Studie Explorer7 im Folgenden ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergebnisorientierte Aussagen beziehen sich nur auf die Teilpopulation der Patienten mit einer HAwI ab 12 Jahren.

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.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Explorer7 (NN7415-4311)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B jeglichen Schweregrades mit dokumentiertem Inhibitor-Titer (≥ 0,6 BU) und Körpergewicht > 25 kg **Randomisierungskriterien (für Arm 1 und Arm 2):** • Bedarfsbehandlung und ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen vor dem Screening oder • Bedarfsbehandlung und ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening oder • Patienten mit Bedarfsbehandlung aus Studie NN7415-4322 (Explorer6)[a]	**Interventionen in der Studie** **Randomisierte Arme:** • **Arm 1 (Kontrolle):** Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (N = 19) • **Arm 2 (Concizumab):** Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 33) **Nicht randomisierte Arme:** • **Arm 3:** Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 21) • **Arm 4:** Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 60) **Für das vorliegende Modul relevante Interventionen:** **Relevante Analysepopulation von Arm 1 (Kontrolle)** • Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	**Studienphasen** **Screening:** innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung **Hauptphase:** • Arm 1: 24 Wochen • Arm 2: 32 Wochen • Arm 3: 32 Wochen • Arm 4: 32 Wochen **Extensionsphase:** • Arm 1: 136 Wochen • Arm 2: 128 Wochen • Arm 3: 128 Wochen • Arm 4: 128 Wochen **Nachbeobachtung:** Follow-up von 7	**13 Länder:** Kroatien, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Malaysia, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Korea, Ukraine, USA **Studienbeginn:** 11/2019 **Datenschnitte:** primäre Analyse: 27.12.2021 Woche 56: 13.06.2022 Ende der Extensionsphase: noch ausstehend **Geplantes Studienende:** 12/2025	**Primär:** • Anzahl behandelte spontane und traumatische Blutungen für • Arm 1 von Randomisierung bis zum Start der Concizumab-Behandlung (mind. 24 Wochen) • Arm 2 vom Start des neuen Concizumab Dosierungsschemabis zum primären Analyse cut-off (mind. 32 Wochen) **Sekundär:** • Behandelte spontane Blutungen • Behandelte spontane und traumatische Gelenkblutungen • Behandelte spontane und traumatische Zielgelenksblutungen • SF-36v2 körperlicher Schmerz und Funktionsfähigkeit • UE

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			N = 19 mit ○ HAwI = 9 ○ HBwI = 10 • **Relevante Analysepopulation von Arm 2 (Concizumab):** Routineprophylaxe mit Concizumab N = 29 mit ○ HAwI N = 17 ○ HBwI N = 12	Wochen nach Ende der Concizumab-Behandlung **<u>Datenschnitte</u>** **Datenschnitt primäre Analyse** (27.12.2021) Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in Arm 1 Visite 9/9a abgeschlossen haben und alle Patienten in Arm 2 Visite 10a abgeschlossen haben **Datenschnitt Woche 56** (13.06.2022) Alle Patienten aus Arm 2, Arm 3 und Arm 4 haben Visite 13a abgeschlossen **Ende der Extensionsphase** Noch nicht erreicht		• PK und PD **Exploratorisch:** • Patientenpräferenz durch den H-PPQ-Fragebogen • Hemo-TEM • PROMIS Short Form v2.0 – Upper Extremity 7a und Numeric Rating Scale v.1.0 – Pain Intensity 1a • Haem-A-QoL Gesamtscore und körperliche Auswirkungen • Zeit, die täglich mit moderater bis intensiver körperlicher Aktivität verbracht wird
a: Die Explorer6 ist eine prospektive, multi-nationale, nicht-interventionelle Studie. Eingeschlossen wurden unter anderem Patienten mit kongenitaler Hämophilie und Hemmkörpern. Einschlusskriterien für Inhibitor-Patienten mit Bedarfsbehandlung: ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen oder ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening						

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ABR: Annualisierte Blutungsrate; BU: Bethesda-Einheiten; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschte Ereignisse						
Quelle: [2, 51], Anhang 4-G: Abschnitt Studienpopulation						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Concizumab (Arm 2)[a]	Kontrolle (Arm 1)[a]	Vorbehandlung; Begleittherapie; Behandlung von Blutungen
Explorer7 (NN7415-4311)	Concizumab, 40 mg/ml Pen-Injektor oder 100 mg/ml Pen-Injektor, subkutane Anwendung einmal täglich für 32 Wochen in der Hauptphase (bestehend aus initialer Behandlung, gefolgt von Dosisanpassung und Erhaltungstherapie) und für 128 Wochen in der Extensionsphase **Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie Explorer7** Die Behandlung mit Concizumab wurde von März bis August 2020 unterbrochen. Patienten im Arm 2 erhielten während der Pause die verfügbare Standardbehandlung. Nach der Behandlungspause wurde die Studie mit einem angepassten Dosierungsschema fortgesetzt. Patienten, die bereits vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen worden waren und in der Studie verblieben, mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen. Im Folgenden wird nur das Fachinformationskonforme Behandlungsschema nach Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung beschrieben: **Hauptphase** • 1. Behandlungstag: 1,0 mg/kg KG Concizumab (Loading Dose)	Bedarfsbehandlung **Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie Explorer7** Die Behandlung mit Concizumab wurde von März bis August 2020 unterbrochen. Währenddessen erhielten Patienten in Arm 1 unverändert ihre Bedarfsbehandlung und setzten diese auch mit Wiederaufnahme der Studie fort. **Hauptphase** Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, die der Patient bereits vor Studieneinschluss erhalten hat, über einen Zeitraum von 24 Wochen. **Extensionsphase** Probanden inArm 1 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden und für 136 Wochen eine Concizumab-Prophylaxe erhalten. • 1. Behandlungstag: 1,0 mg/kg KG Concizumab (Loading Dose) • Ab dem 2. Behandlungstag: 0,20 mg/kg KG Concizumab einmal täg-	**Vorbehandlung** • Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten war erlaubt • Die Behandlung mit Emicizumab innerhalb von 180 Tagen vor dem Screening war untersagt **Begleittherapie** Jedes Medikament, das der Patient neben Concizumab zum Zeitpunkt der ersten Visite eingenommen oder während der Studie erhalten hat, musste zusammen mit folgenden Informationen erfasst werden: Handelsname oder generischer Name, Indikation, Verabreichungsdaten einschließlich Start- und Enddaten oder Fortsetzung. Änderungen der Begleitmedikation mussten bei jedem Besuch erfasst werden. Folgende Begleitmedikation wurde untersagt: • Heparin, abgesehen von der Versiegelung zentraler Venenzugänge gemäß örtlicher Praxis • Vitamin-K-Antagonisten • Direkte orale Antikoagulanzien • Emicizumab • Antifibrinolytika, außer bei lokaler/topischer Anwendung. Die Verabreichung einzelner systemischer Dosen;war nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung erlaubt. **Behandlung von Blutungen** Milde und moderate Durchbruchblutungen wurden anhand einer Behandlungsrichtlinie mit Bypassing-Präparaten behandelt. Schweren Durchbruchsblutungen sollten patientenindividuell nach

Studie	Concizumab (Arm 2)[a]	Kontrolle (Arm 1)[a]	Vorbehandlung; Begleittherapie; Behandlung von Blutungen
	• Ab dem 2. Behandlungstag: 0,20 mg/kg KG Concizumab einmal täglich für 5-8 Wochen. Nach 4 Wochen wird eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab durchgeführt, anhand dessen die Behandlungsdosis für die Erhaltungstherapie festgelegt wird • Erhaltungsdosis: einmal täglich Concizumab für mindestens 24 Wochen bis zum Ende der Hauptphase (Woche 32 nach dem 1. Behandlungstag) in Abhängigkeit von der Concizumab-Plasmakonzentration: ○ < 200 ng/ml à 0,25 mg/kg KG ○ 200 – 4000 ng/ml à 0,20 mg/kg KG ○ > 4000 ng/ml à 0,15 mg/kg KG. **Extensionsphase** Einmal täglich Concizumab für 128 Wochen unter Fortführung der Erhaltungsdosis aus der Hauptphase der Studie.	lich für 5-8 Wochen. Nach 4 Wochen wird eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab durchgeführt, anhand dessen die Behandlungsdosis für die Erhaltungstherapie festgelegt wird • Erhaltungsdosis: einmal täglich Concizumab bis zum Ende der Extensionsphase (Woche 136 nach dem 1. Behandlungstag) in Abhängigkeit von der Concizumab-Plasmakonzentration: ○ < 200 ng/ml à 0,25 mg/kg KG ○ 200 – 4000 ng/ml à 0,20 mg/kg KG ○ > 4000 ng/ml à 0,15 mg/kg KG.	Maßgabe des Arztes behandelt werden.
a: In diese Tabelle wurden nur die für das vorliegende Modul relevanten Studienarme 1 (Kontrolle) und 2 (Concizumab) der Studie Explorer7 aufgenommen. Arm 3 und Arm 4 der Studie Explorer7 sind für das vorliegende Modul nicht relevant. KG: Körpergewicht; PPX: Prophylaxe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			
Quelle: [2, 51]			

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

Studie	**Explorer7 [a]- Concizumab Im vorliegendenden Modul relevante HAwI Analysepopulation**	
	Arm 2 (Concizumab) N = 17	**Arm 1 (Kontrolle) N = 9**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	17 (100)	9 (100)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	25,9 (16,9)	42,3 (18,5)
Median	17,0	43,0
Min; Max	12,0; 61,0	15,0; 67,0
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	60,7 (13,3)	73,4 (18,9)
Median	61,1	69
Min; Max	39,3; 84,5	44,1; 107,0
BMI		
Mittelwert (SD)	22,1 (4,2)	24,2 (5,5)
Median	21,7	25,1
Min; Max	15,8; 32,5	16,3; 33,9
Region, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0
Asiatisch	9 (52,9)	2 (22,2)
Schwarz/Afroamerikanisch	3 (17,6)	0
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	0	0
Kaukasisch	5 (29,4)	6 (66,7)
Unbekannt	0	1 (11,1)
Inhibitor-Test Ergebnisse, n (%)[b]	**N = 17**	**N = 9**
≥0,6 und < 5 BE	9 (52,9)	2 (22,2)
≥ 5 BE	5 (29,4)	6 (66,7)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, n (%)		
< 9	4 (23,5)	3 (33,3)
≥ 9	13 (76,5)	6 (66,7)
Zielgelenke vor Studieneintritt, n (%)		
Kein Zielgelenk	11 (64,7)	6 (66,7)
Zielgelenk (jeglicher Art)	6 (35,3)	3 (33,3)

Studie	Explorer7 [a]- Concizumab Im vorliegendenden Modul relevante HAwI Analysepopulation	
	Arm 2 (Concizumab) N = 17	Arm 1 (Kontrolle) N = 9
1 Gelenk	3 (17,6)	0 (0,0)
> 1 Gelenk	3 (17,6)	3 (33,3)
Verabreichte Erhaltungsdosis, n (%)		
0,15 mg/kg	0	-
0,20 mg/kg	14 (82,4)	-
0,25 mg/kg	3 (17,6)	-
Beobachtungsdauer (Wochen) Sicherheitsanalysen[c]		
Median (Q1; Q3)	48,1 (40,1; 56,1)	24,0 (16,1; 38,1)
Mittelwert (SD)	47,6 (7,7)	31,1 (21,8)
Min;Max	32,1; 56,3	3,9; 72,9
Behandlungsdauer (Wochen) alle anderen Endpunkte[d]		
Median	48,1 (40,1; 56,1)	24,0 (16,1; 38,1)
Mittelwert (SD)	47,6 (7,7)	31,1 (21,8)
Min; Max	32,1; 56,3	3,9; 72,9

a: Für die Explorer7 wurden die Charakteristika der Teilpopulation mit HAwI dargestellt.

b: Inhibitor Titer zu Baseline. Für die Diagnose einer HAwI ist ein einmaliger Nachweis eines Inhibitor-Titers von mindestens 0,6 BE ausreichend. In die Studie Explorer7 wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen historischen Inhibitor-Titer von mindestens 0,6 BE aufweisen [52].

c: Umfasst Anzahl der thromboembolischen Ereignisse, Anzahl der Hypersensitivitätsreaktionen, Anzahl der Reaktionen an der Injektionsstelle, Anzahl der Patienten mit Antikörpern gegen Concizumab und Anzahl der unerwünschten Ereignisse. Die Beobachtung erfolgte bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Zeitpunkt des letzten Kontakts (für Lost-to-follow-up-Patienten), Zeitpunkt der Beendigung der Concizumab-Behandlung + 7 Wochen oder des primären Datenschnitts (je nachdem, was zuerst eintrat).

d: Die Beobachtung erfolgte bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Zeitpunkt des letzten Kontakts (für Lost-to-follow-up-Patienten), Zeitpunkt der Beendigung der Concizumab-Behandlung + 1 Tag oder des primären Datenschnitts (je nachdem, was zuerst eintrat).

ABR: Annualisierte Blutungsrate; BMI: Body Mass Index; BE: Bethesda-Einheiten; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: Anhang 4-G, Abschnitt Studienpopulation, Tabelle 14.1.1, 14.1.3, 14.1.13, 14.1.21, 14.1.27, 14.1.31. 14.1.33. 14.1.37, 14.2.4, 14.2.6

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer ent-

halten 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.

Studiendesign

Die Studie Explorer7 (NN7415-4311) ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bezüglich der Reduktion von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A oder Hämophilie B und Inhibitoren (HAwI und HBwI). Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B und einem dokumentierten Inhibitor-Titer von mindestens 0,6 BE wurden im Verhältnis 1:2 in einem von zwei Studienarmen (Arm 1 und Arm 2) randomisiert:

- Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm 1: Kontrolle)

oder

- Routineprophylaxe mit Concizumab (Arm 2: Concizumab).

Stratifizierungsfaktoren waren der Hämophilie-Subtyp (A oder B) sowie die Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden).

Außerdem umfasst die Studie zwei weitere nicht-randomisierte Arme in welchen Patienten eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhielten (Arm 3 und Arm 4).

Die Studie ist in folgende Phasen unterteilt:

- 3 Wochen Screeningphase
- 24 Wochen (Arm 1) bzw. 32 Wochen (Arme 2-4) Hauptphase
- 128 Wochen (Arme 2-4) bzw. 136 Wochen (Arm 1) Extensionsphase
- 7 Wochen Nachbeobachtungsphase.

Alle Patienten durchliefen zunächst eine 3-wöchige Screeningphase. Die anschließende Hauptphase der Studie betrug im Kontroll-Arm (Arm 1) 24 Wochen und in den Interventionsarmen (Arme 2, 3 und 4) 32 Wochen. Die Hauptphase der Interventionsarme ist im Vergleich zum Kontrollarm um 8 Wochen länger, da in diesen Armen zunächst eine 5-8 Wochen andauernde

Dosisanpassung stattfand, die dazu diente, die individuelle Erhaltungsdosis zu ermitteln. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab für bis zu zusätzliche 128 Wochen (Arme 2−4) oder 136 Wochen (Arm 1) zu erhalten. Dabei setzten Patienten aus den Armen 2-4 die Behandlung unter Beibehaltung der Erhaltungsdosis aus der Hauptphase der Studie fort. Für Patienten aus Arm 1 wurde zunächst in 5-8 Wochen die individuelle Erhaltungsdosis bestimmt (analog zum Vorgehen in den Armen 2-4 während der Hauptphase der Studie). Im Anschluss an die Extensionsphase wurden alle Patienten über 7 Wochen nachbeobachtet.

Das Design der Studie Explorer7 wird in Abbildung 4-2 dargestellt.

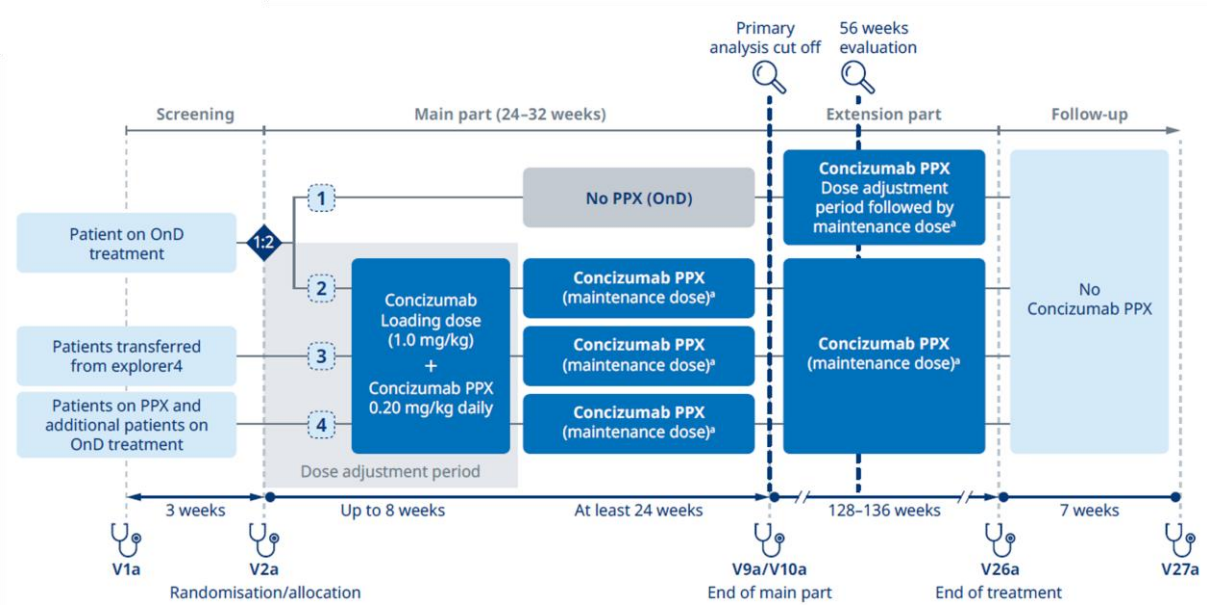


Abbildung 4-2: Schematische Darstellung der Studie Explorer7
Abkürzungen: OnD = Bedarfsbehandlung (on demand); PPX = Prophylaxe; V = Visite

Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A oder Hämophilie B jeglichen Schweregrades mit einem dokumentierten Inhibitor-Titer (≥ 0,6 BE) und einem Körpergewicht von über 25 kg.

Als Nachweis einer Hämophilie mit Inhibitoren galt das Vorliegen eines historischen Inhibitor-Tests mit einem Ergebnis von ≥ 0,6 BE, welcher durch die Prüfärztin / den Prüfarzt evaluiert wurde und in der medizinischen Patientenakte dokumentiert war. Das Vorliegen eines Inhibitors musste vor der Randomisierung dokumentiert werden. Das Vorliegen eines Inhibitors war ein Einschlusskriterium der Studie Explorer7. Die Einschlusskriterien werden als kritische Datenpunkte betrachtet, welche gemäß dem risikobasierten Monitoring-Prozess von Novo Nordisk zu 100 % mit den medizinischen Patientenakten (Quelldaten) abgeglichen wurden.

Arm 1 und Arm 2

Voraussetzung für die Randomisierung in Arm 1 oder Arm 2 waren mindestens 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen vor dem Screening oder mindestens 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening.

Des Weiteren konnten Patienten mit Bedarfsbehandlung aus der Studie NN7415-4322 (Explorer6) in Arm 1 oder Arm 2 randomisiert werden. Die Explorer6 ist eine prospektive, multinationale, nicht-interventionelle Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit kongenitaler Hämophilie und Inhibitoren. Voraussetzung für die Randomisierung in Arm 1 oder Arm 2 der Studie Explorer7 war, dass bei den Patienten, die in der Studie Explorer6 eine Bedarfsbehandlung erhielten, ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen oder ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening aufgetreten waren.

Zuvor bedarfsweise behandelte Patienten, wurden im Verhältnis 1:2 randomisiert, um weiterhin eine Bedarfsbehandlung zu erhalten oder eine Prophylaxebehandlung mit Concizumab zu erhalten. Die Randomisierung war stratifiziert nach Hämophilietyp und Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden).

Arm 3

Patienten ab 12 Jahren mit HAwI oder HBwI, die vor Studienbeginn in der Phase-II-Studie Explorer4 (NN7415-4310) mit Concizumab behandelt wurden, konnten in Arm 3 der Studie Explorer7 aufgenommen und weiterhin mit Concizumab behandelt werden. Voraussetzung für den Einschluss war, dass diese Patienten eine Prophylaxe mit Concizumab bis zum Studieneinschluss erhielten. Der Studienwechsel fand vor der Concizumab-Behandlungsunterbrechung der Studie Explorer7 statt.

Arm 4

Patienten, die vor Studienbeginn eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erhalten hatten, konnten in Arm 4 der Studie Explorer7 eingeschlossen werden. Darüber hinaus konnten Patienten, die vor Studieneinschluss eine Bedarfsbehandlung erhalten hatten, ebenfalls in Arm 4 der Studie Explorer7 eingeschlossen werden, nachdem die Randomisierung der Arme 1 und 2 abgeschlossen war. Die in Arm 4 eingeschlossenen Patienten begannen die Concizumab-Prophylaxe nach der Concizumb-Behandlungsunterbrechung.

Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie Explorer7

Die Behandlung mit Concizumab wurde in der Studie Explorer7 und Explorer8 aufgrund von 5 nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei 3 Patienten im Zeitraum von März bis August 2020 unterbrochen. In der Studie Explorer7 war ein Patient betroffen, während in der Studie Explorer8 zwei Patienten betroffen waren.

Bei dem betroffenen Patienten der Studie Explorer7 handelt es sich um einen 28-jährigen Patienten, der nach 20 Tagen Concizumab-Behandlung einen Niereninfarkt entwickelte. Der Patient erhielt in den drei Tagen vor dem Ereignis aufgrund einer Handgelenksblutung eine Begleitbehandlung mit NovoSeven® (aktivierter Gerinnungsfaktor VI), die möglicherweise zu

dem Ereignis beigetragen haben könnte. Aufgrund der vorliegenden Informationen kann ein kausaler Zusammenhang mit der Concizumab-Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll nach dem Ereignis abgebrochen [2].

In der Studie Explorer8 erlitt ein 46-jähriger Patient nach einer Behandlung mit 67 IU/kg Blutgerinnungsfaktor-VIII-präparat (FVIII) aufgrund einer vermuteten Kniegelenksblutung einen Myokardinfarkt. In den Monaten vor dem Ereignis hatte der Patient gelegentlich einen subklinischen Blutdruckanstieg und leichte Brustschmerzen bemerkt, die er als stressbedingte Müdigkeit ansah und daher nicht dem Prüfarzt meldete. Als zusätzliche Risikofaktoren sind zudem zu berücksichtigen, dass der Patient mehr als 10 Jahre rauchte (während der Studie ca. 7–8 Zigaretten pro Tag) und einen erhöhten Blutdruck (durchschnittlich 131/98 Millimeter Quecksilbersäule [mmHg] bei Studieneinschluss) aufwies. Eine familiäre kardiovaskuläre Vorgeschichte war nicht bekannt. Das Elektrokardiogramm und die Cholesterinwerte beim Screening waren normal. Darüber hinaus ereignete sich etwa einen Monat vor dem Ereignis eine Verschlimmerung einer chronischen Pulpitis. Der Patient wurde daher mit nichtsteroidale Antirheumatika sowie Azithromycin behandelt. Zusätzliche erfolgte die Extraktion eines Zahnes unter FVIII-Abdeckung. Trotz relevanter Risikofaktoren und der Tatsache, dass Herzinfarkte gelegentlich bei Hämophilie-Patienten auftreten, kann ein kausaler Zusammenhang mit Concizumab nicht ausgeschlossen werden. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll abgebrochen [3].

Der zweite Patient der Studie Explorer8 mit einem thromboembolischen Ereignis war ein 44-jähriger Patient mit einer medizinisch relevanten Vorgeschichte von Unterschenkelödemen und einem BMI von 30. Der Patient verabreichte sich selbst während der Concizumab-Behandlung fast täglich FVIII (35 IU/kg) aufgrund vermuteter Muskelblutungen und erhielt zudem eine Begleitbehandlung mit ADVATE® (humaner rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII). Der Patient entwickelte nach etwa drei Monaten unter Behandlung mit Concizumab eine tiefe Venenthrombose im Unterschenkel, eine Medianvenenthrombose und eine Lungenembolie. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll abgebrochen. Zusätzlich erhielt der Patient Xarelto® (Rivaroxaban). Aufgrund der Art der Ereignisse kann ein kausaler Zusammenhang mit der Concizumab-Behandlung nicht ausgeschlossen werden [3].

In Folge der Untersuchungen der Ursache der nicht-fatalen thromboembolischen Ereignisse wurden Maßnahmen zur Risikominimierung für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen in den beiden Studien Explorer7 und Explorer8 implementiert. Die Studienprotokolle wurden aktualisiert, um die festgelegten Maßnahmen vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umzusetzen.

Diese Maßnahmen beinhalten, dass Patienten bei Verdacht auf eine Blutung zunächst in jedem Fall das Studienzentrum kontaktieren müssen, bevor eine Behandlung der Blutung durchgeführt wird. Zusätzlich wurde ein neuer Protokollabschnitt mit Dosierungsrichtlinien für die Behandlung von leichten und mittelschweren Durchbruchblutungen ergänzt.

Darüber hinaus wurde ein neues Concizumab-Dosierungsschema eingeführt, welches eine initiale Tagesdosis von 0,20 mg/kg (statt 0,25 mg/kg) vorsieht und Kriterien zur Anpassung der

Erhaltungsdosis auf 0,25 mg/kg, 0,20 mg/kg oder 0,15 mg/kg basierend auf dem Concizumab-Plasmakonzentration, welche 4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Hilfe einer validierten in-vitro-Diagnostik bestimmt wird, festlegt. Die Aufsättigungsdosis betrug weiterhin 1,0 mg/kg. Größere elektive Operationen waren in der Studie nicht mehr erlaubt.

Zusätzlich wurden die Regeln zum generellen Abbruch der Studie dahingehend angepasst, dass bereits das Auftreten eines (statt zwei) signifikanten thromboembolischen Ereignisses, einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, einer thrombotischen Mikroangiopathie oder eines Todesfalls eines Studienteilnehmers, der möglicherweise mit Concizumab in Zusammenhang steht, den Abbruch der Studie zur Folge haben kann. In solchen Fällen wird das Sicherheitskomitee von Novo Nordisk alle verfügbaren Daten auswerten und über weitere Maßnahmen entscheiden.

Alle relevanten Änderungen wurden in den Einverständniserklärungen der Patienten reflektiert.

Während der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung erhielten Patienten im Studien-Arm 2 (Concizumab-Prophylaxe) die verfügbare Standardbehandlung

Bei Wiederaufnahme der Studie erhielten Patienten aus den Studienarmen 2–4 (Concizumab), die keine Abbruchkriterien erfüllten, das neue Dosierungsschema für Concizumab ab Visite 2a. Probanden, die bereits vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen worden waren und in der Studie verblieben, wurden danach in ihren ursprünglichen Studien-Arm zurückgeführt. Diese Patienten mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen.

Nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab mit dem angepassten Dosierungsschema traten keine thromboembolischen Ereignisse während der Studie auf.

Die Patienten, die vor der Behandlungspause dem Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) zugewiesen worden waren, wurden angewiesen, ihre bedarfsabhängige Behandlung während der Pause fortzusetzen und Daten zu melden, bis die Studie fortgeführt wurde. Alle diese Patienten hatten mindestens 24 Wochen bedarfsabhängige Behandlung abgeschlossen, als die Studie wieder aufgenommen wurde.

Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab mit dem neuen Dosierungsschema für bis zu 128 Wochen (Arme 2−4) zusätzlich oder 136 Wochen (Arm 1) zusätzlich zu erhalten.

Das neue Dosierungsschema für Concizumab, das ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das von der EMA zugelassene sowie der deutschen Fachinformation von Concizumab entsprechende Dosierungsschema.

Im vorliegenden Modul relevante Intervention

Prophylaxebehandlung mit Concizumab (Arm 2-4)

Die im Folgenden beschriebene Intervention in den Studienarmen 2-4 entspricht der Fachinformations-konformen Behandlung mit Concizumab, die ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung in der Studie Explorer7 umgesetzt wurde.

Concizumab wurde subkutan einmal täglich für 32 Wochen (bestehend aus initialer Behandlung, gefolgt von 5-8 Wochen Dosisanpassung und mindestens 24 Wochen Erhaltungstherapie) in den Stärken 40 mg/ml oder 100 mg/ml mit Hilfe eines Pen-Injektors angewendet. Patienten im Concizumab-Arm erhielten am ersten Tag eine Startdosis von 1 mg/kg Concizumab subkutan, gefolgt von 0,20 mg/kg als tägliche Prophylaxe für 5-8 Wochen. Nach 4 Wochen wurde die Plasmakonzentration von Concizumab mittels validierter in-vitro-Diagnostik bestimmt, anhand derer die Behandlungsdosis für die Erhaltungstherapie festgelegt wurde. Entsprechend der individuellen Plasmakonzentration von Concizumab wurde die individuelle Dosis für die Erhaltungstherapie wie folgt bestimmt:

- 0,15 mg/kg (wenn nach 4 Wochen Concizumab-Prophylaxe die gemessene Concizumab-Exposition >4000 ng/ml betrug)

  oder

- 0,20 mg/kg (wenn nach 4 Wochen Concizumab-Prophylaxe die gemessene Concizumab-Exposition 200−4000 ng/ml betrug)

  oder

- 0,25 mg/kg (wenn nach 4 Wochen Concizumab-Prophylaxe die gemessene Concizumab-Exposition <200 ng/ml betrug und keine Sicherheitsbedenken bestanden).

Die Anwendung von Concizumab erfolgte in der Studie Explorer7 nach den Vorgaben der Fachinformation von Concizumab. Die Prüfintervention in der Studie wurde damit adäquat umgesetzt.

Bedarfsbehandlung mit Bypassing Präparaten (Arm 1)

Patienten in Arm 1 setzten in der Studie ihre bisherige Bedarfsbehandlung mit ihrem üblichen Bypassing-Produkt bis zur Visite 9 fort (Ende der Hauptphase für Arm 1).

Patienten, die vor der Behandlungspause in der Explorer7-Studie dem Arm 1 zugewiesen worden waren, wurden angewiesen, ihre bedarfsabhängige Behandlung während der Behandlungspause fortzusetzen und Daten zu melden, bis die Studie fortgeführt wurde. Alle diese Patienten hatten mindestens 24 Wochen bedarfsabhängige Behandlung abgeschlossen, als die Studie wieder aufgenommen wurde. Patienten, die vor der Behandlungspause eingeschlossen worden waren, nahmen die Studie bei Visite 9a wieder auf.

Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde den Patienten in Arm 1 angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab für bis zu 136 Wochen (Arm 1) zu erhalten.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die jährliche Blutungsrate (Annualisierte Blutungsrate, ABR) behandelter spontaner und traumatischer Blutungen (in Arm 1 von der Randomisierung bis zum Start der Concizumab-Behandlung [mind. 24 Wochen]; in Arm 2 vom Start des neuen Concizumab Dosierungsschemas bis zum primären Analyse cut-off [mind. 32 Wochen]). Sekundäre Endpunkte umfassten die ABR in verschiedenen Operationalisierungen (behandelte spontane Blutungen, behandelte spontane und traumatische Gelenkblutungen, behandelte spontane und traumatische Zielgelenksblutungen), körperlicher Schmerz und Funktionsfähigkeit erhoben mittels SF-36v2, unerwünschte Ereignisse (UE) sowie Pharmakokinetik und -dynamik. Exploratorisch wurden die Patientenpräferenz, der Hemo-TEM, der PROMIS Short Form v2.0 -Upper Extremity 7a und Numeric Rating Scale v.1.0 – Pain Intensity 1, der Haem-A-QoL Gesamtscore und körperliche Auswirkungen sowie die Zeit, die täglich mit moderater bis intensiver körperlicher Aktivität verbracht wird, erhoben.

Präspezifizierte Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt der Studie Explorer7 war als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle eingeschlossenen Patienten die Hauptphase der Studie abgeschlossen haben (Visite 9 bzw. 9a in Arm1 und Visite 10a in Arm 2), oder die Behandlung abgebrochen haben, oder aus der Studie ausgeschieden sind. Die Hauptphase der Studie war für Patienten im Kontroll-Arm (Arm1) nach 24 Wochen und für Patienten im Interventionsarm nach 32 Wochen abgeschlossen (Screening-Zeitraum nicht eingeschlossen). Der primäre Datenschnitt hat am 27.12.2021 stattgefunden.

Außerdem war ein weiterer Datenschnitt zur Woche 56 geplant. Dieser Datenschnitt war definiert als Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in den Armen 2, 3 und 4 die Visite 13a abgeschlossen haben oder die Behandlung abgebrochen haben. Der Datenschnitt fand am 13.06.2022 statt. und umfasste blutungsbezogene Endpunkte und Endpunkte zur Sicherheit. Dieser Datenschnitt ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Im vorliegenden Modul relevante Analysepopulation und relevanter Datenschnitt

Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen basieren auf der für die Fragestellung relevanten HAwI-Population der Arme 1 und 2 der Studie Explorer7. Im Sinne des ITT-Prinzips wurden für beide Arme auch die Daten von Patienten, die die Beobachtungsdauer von 24 Wochen (Arm 1) bzw. 32 Wochen (Arm 2) nicht erreicht hatten, in die Analyse eingeschlossen.

Aus Arm 1 (Kontrolle) sind alle 9 eingeschlossenen HAwI-Patienten für das vorliegende Dossier herangezogen worden. Für diese Patienten wurde der Zeitraum von Beginn der Studie bis Ende der Hauptphase (Ende der Bedarfsbehandlung für Patienten in Arm 1 zur Visite 9) in die Analyse eingeschlossen. Geplant war eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen.

Aus Arm 2 (Concizumab) der Studie sind nur diejenigen Patienten (n = 17) für das vorliegende Dossier relevant, die entsprechend der Concizumab-Fachinformation behandelt wurden. Das Dosierungsschema, das in der Studie Explorer7 ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behand-

lung umgesetzt wurde, ist das der deutschen Fachinformation entsprechende Dosierungsschema. Das ursprüngliche Dosierungsschema der Studie ist nicht Fachinformations-konform. Dementsprechend liegt der für die Nutzenbewertung relevante Behandlungszeitraum ausschließlich nach der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung. Daten, die vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung erhoben wurden, werden für die Darstellung der Ergebnisse für die HAwI-Population aus Arm 2 nicht berücksichtigt. In die Analyse eingeschlossen wurden Daten von Beginn der Fachinformations-konformen Behandlung bis zum primären Datenschnitt am 27.12.2021.

Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analysepopulationen, die im Folgenden als mFAS (modified Full Analysis Set) bzw. als mSAS (modified Safety Analysis Set) bezeichnet werden.

Das mFAS umfasst für Arm 1 (Kontrolle) alle randomisierten Patienten der Studie Explorer7 mit HAwI, sowie für Arm 2 (Concizumab) alle randomisierten Patienten der Studie Explorer7 mit HAwI ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab.

Das mSAS entspricht sowohl für Arm 1 als auch für Arm 2 dem mFAS.

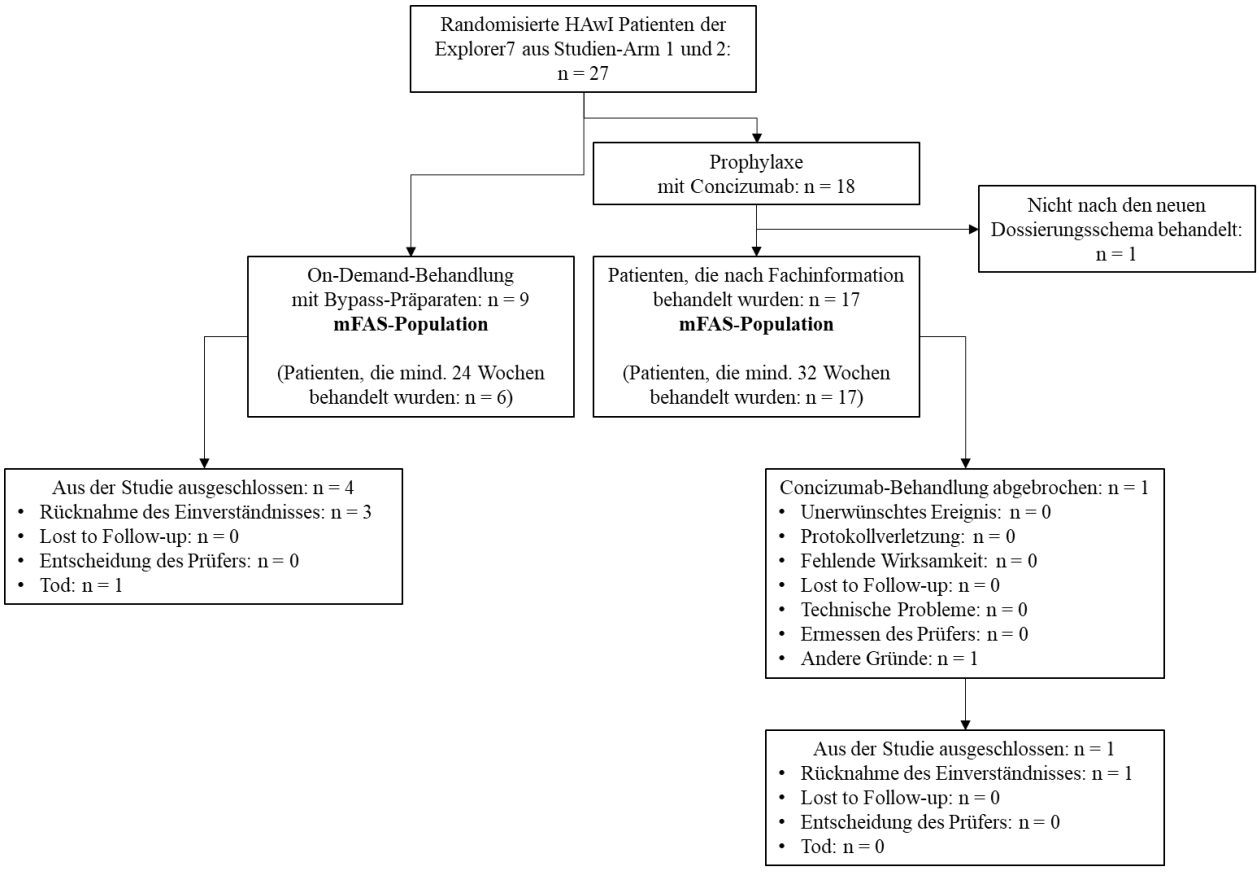


Abbildung 4-3: Flow-Chart nach CONSORT für die nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI in der Studie Explorer7

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Vergleichstherapie der Studie Explorer7 nicht der vom G-BA bestimmten zVT Emicizumab entspricht, werden die Ergebnisse für die HAwI-Population der Studie Explorer7, die Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung vergleicht, im Folgenden ausschließlich ergänzend dargestellt.

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Explorer7	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Explorer7 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte Studie.

Voraussetzung für die Randomisierung in Arm 1 oder Arm 2 waren mindestens 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen vor dem Screening oder mindestens 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening.

Des Weiteren konnten Patienten mit Bedarfsbehandlung aus der Studie NN7415-4322 (Explorer6) in Arm 1 oder Arm 2 randomisiert werden. Die Explorer6 ist eine prospektive, multinationale, nicht-interventionelle Studie. Eingeschlossen wurden unter anderem Patienten mit kongenitaler Hämophilie und Hemmkörpern. Die Einschlusskriterien der Explorer6 für Patienten mit kongenitaler Hämophilie und Inhibitoren, welche eine Bedarfsbehandlung erhielten, gleichen denen der Explorer7. So mussten bei diesen Patienten ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen oder ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening aufgetreten sein.

Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines Interactive Web Response System (IWRS), so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Die Randomisierung war stratifiziert nach Hämophilietyp und Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden), um trotz der geringen Patientenzahlen eine homogene Verteilung dieser Faktoren zu ermöglichen. Es wurden keine Hinweise auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotential der Studie Explorer7 wird deshalb als insgesamt „niedrig“ eingestuft.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität				
	Gesamtmortalität	Behandelte Blutungsepisoden	Krankheitssymptomatik und Gesundheits-zustand[a]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b]	Unerwünschte Ereignisse
Explorer7	ja	ja	ja	ja	ja
a: Die Krankheitssymptomatik wurde anhand der Fragebögen PGI-C und PGI-S erhoben, der Gesundheitszustand wurde anhand des Fragebogens PROMIS erhoben. b: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen SF-36v2, Hemo-TEM und Haem-A-QoL erhoben.					
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; PGI-S: Patients Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2; UE: Unerwünschte Ereignisse					

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 Verlaufs-beobachtungen 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
Explorer7	Die Gesamtmortalität wurde in der Studie Explorer7 über den Studienzeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalysen erfasst. Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 27.12.2021 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der Patienten mit HAwI der mSAS-Population. Diese Population umfasst alle randomisierten Patienten, ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ adäquat umgesetzt.

Studie	Operationalisierung
	Die Effektmaße OR (Odds Ratio), RR (Relatives Risiko) und RD (Risikodifferenz) mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen wurden auf Basis der Vierfeldertafel bestimmt. Für Nullzellen wurde ggf. eine Korrektur vorgenommen (Addition von 0,5 in allen Zellen). Für die Berechnung des p-Wertes wurde Barnard‘s unbedingter exakter Test verwendet.
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mSAS: modified Safety Analysis Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität 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
Explorer7	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zur Gesamtmortalität wurden unverblindet erhoben. Das Versterben eines Patienten, das als Ereignis dem Endpunkt „Gesamtmortalität“ zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung der Gesamtmortalität sind daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten sowie der Interpretation des Endpunkerhebers. Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde anhand des mSAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, für die Daten vorliegen, die sich auf die Zeit nach Wiederaufnahme der Studie beziehen. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Da demnach beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die fehlende Verblindung eine untergeordnete Rolle und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als „niedrig“ zu bewerten.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**		**Kontrolle**		**Concizumab vs. Kontrolle**			
	N[b]	**n[c] (%)**	**N[b]**	**n[c] (%)**	**RR[d] [95 %-KI]**	**OR[d] [95 %-KI]**	**RD[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Gesamtmortalität	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen d: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) e: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test)								
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mSAS: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko								
Quellen: Anhang 4-G: Abschnitt Endpunkte, Gesamtmortalität, Tabelle 61								

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität" zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Interventionsarm verstarb im Studienzeitraum kein Patient, während im Vergleichsarm lediglich ein Patient verstarb (RR [95 % Konfidenzintervall (KI)]: 0,19 [0,01; 4,13]; p-Wert: 0,1733).

Der Todesfall im Kontroll-Arm war auf eine Pneumonitis zurückzuführen. Der Prüfarzt hat den Zusammenhang des Todesfalls mit der Prüfintervention als unwahrscheinlich beurteilt.

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.

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Explorer7 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Vergleichstherapie der Studie Explorer7 nicht der vom G-BA bestimmten zVT Emicizumab entspricht, werden die Ergebnisse für die HAwI-Population der Studie Explorer7, die Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung vergleicht, ausschließlich ergänzend dargestellt.

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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Behandelte Blutungsepisoden – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Behandelte Blutungsepisoden“

Studie	Operationalisierung
Explorer7	Die Anzahl der „behandelten Blutungsepisoden“ war ein primärer Endpunkt der Studie Explorer7. Die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden während der jeweiligen Beobachtungszeiträume definiert die annualisierte Blutungsrate (ABR) eines Patienten. Eine behandelte Blutungsepisode ist als jede Blutungsepisode definiert, bei der zwischen dem Beginn und dem Ende der Blutung der Einsatz eines Gerinnungsfaktor-haltigen Produkts berichtet wurde. Mehrere Blutungen, die zum gleichen Zeitpunkt auftreten, werden als eine Blutungsepisode gezählt. Erneut aufgetretene Blutungen werden als separate Blutungsepisode betrachtet. Eine erneute Blutung ist definiert als eine Blutungsepisode (Verschlimmerung des Zustands der Blutungsstelle, z. B. Schwellung, Schmerzen), die innerhalb von 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung einer vorherig behandelten Blutungsepisode (oder erneuten Blutung) an derselben anatomischen Lokalisation beginnt. Es ist zu beachten, dass mehr als eine erneute Blutung im Zusammenhang mit der gleichen Blutung stehen kann. Wenn eine Blutung an derselben Lokalisation mehr als 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung einer vorherigen Blutung oder einer erneuten Blutung an derselben Lokalisation auftritt, wird die Blutung als neue Blutungsepisode definiert. Blutungsepisoden wurden zu jeder Studienvisite erfasst. Im Einzelnen wurden folgende Ereignisse betrachtet: • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden • Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen • Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden • Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse wurde anhand des mFAS durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt „behandelte Blutungsepisoden“ adäquat umgesetzt. Die annualisierten Blutungsraten wurden mittels negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlung, der Blutungshäufigkeit vor dem Screening und dem Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable. Für die Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit wurde das Effektmaße OR (Odds Ratio) mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlung und der Blutungshäufigkeit vor dem Screening.
ABR: Annualisierte Blutungsrate; mFAS: modified Full Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „behandelte Blutungsepisoden“ 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
Explorer7	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie Explorer7 ist eine behandelte Blutungsepisode definiert als jede Blutungsepisode, bei der zwischen dem Beginn und dem Ende der Blutung der Einsatz eines Gerinnungsfaktor-haltigen Produkts berichtet wurde. Mehrere Blutungen, die zum gleichen Zeitpunkt auftreten, werden als eine Blutungsepisode gezählt.

Erneut aufgetretene Blutungen werden als separate Blutungsepisode betrachtet. Eine erneute Blutung ist definiert als eine Blutungsepisode (Verschlimmerung des Zustands der Blutungsstelle, z. B. Schwellung, Schmerzen), die innerhalb von 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung einer vorherig behandelten Blutungsepisode (oder erneuten Blutung) an derselben anatomischen Lokalisation beginnt. Es ist zu beachten, dass mehr als eine erneute Blutung im

Zusammenhang mit der gleichen Blutung stehen kann. Wenn eine Blutung an derselben Lokalisation mehr als 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung einer vorherigen Blutung oder einer erneuten Blutung an derselben Lokalisation auftritt, wird die Blutung als neue Blutungsepisode definiert.

Der Endpunkt „behandelte Blutungsepisoden“ wurde anhand des mFAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt „behandelte Blutungsepisoden“ adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Da behandelte Blutungsepisoden objektiv und eindeutig anhand der Notwendigkeit einer Behandlung evaluierbar sind, spielt die fehlende Verblindung eine untergeordnete Rolle und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als „niedrig“ zu bewerten.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Behandelte Blutungsepisoden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: **Explorer7** **Endpunkt**	**Concizumab**		**Kontrolle**		**Concizumab vs. Kontrolle**	
	N[b]	**ABR[c]** **[95 %-KI]**	**N[b]**	**ABR[c]** **[95 %-KI]**	**ABR-Ratio[c]** **[95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden	17	1,62 [0,91; 2,89]	9	18,13 [10,15; 32,38]	0,09 [0,04; 0,18]	< 0,0001
Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden	17	0,80 [0,40; 1,62]	9	13,57 [7,40; 24,88]	0,06 [0,03; 0,13]	< 0,0001
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen	17	1,52 [0,77; 3,00]	9	15,60 [7,29; 33,37]	0,10 [0,04; 0,24]	< 0,0001
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen	17	0,00 [0,00; NBB]	9	0,00 [0,00; NBB]	0,04 [0,00; 0,59]	0,0185
Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden	17	4,92 [2,83; 8,57]	9	19,83 [9,48; 41,47]	0,25 [0,11; 0,58]	0,0013
a: Datenschnitt vom 27.12.2021						

b: Analysepopulation: mFAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI c: Berechnet mittels negativ-binomialer Regression adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und dem Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable
ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; mFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set
Quellen: Anhang 4-G: Abschnitt Endpunkte, Blutungsepisoden, Tabellen 5, 17. 19, 21, 23

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,62 und im Vergleichsarm 18,13. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,09 [0,04; 0,18]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 0,80 und im Vergleichsarm 13,57. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,06 [0,03; 0,13]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,52 und im Vergleichsarm 15,60. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,59]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms und im Vergleichsarm 0,00. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,00 [0,00; 0,59]; p-Wert: < 0,0185).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 4,92 und im Vergleichsarm 19,83. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,25 [0,11; 0,58]; p-Wert: 0,0013).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7a Endpunkt	**Concizumab**		**Kontrolle**		**Concizumab vs. Kontrolle**	
	N[b]	**n[c] (%)**	**N[b]**	**n[c]**	**OR[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungs-freiheit	17	8 (47,1)	9	0 (0)	NBB	NBB
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI						

c: Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb der ersten 24 Wochen nach Dosisanpassung kein Blutungsereignis aufgetreten ist. d: Berechnung mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und der Blutungshäufigkeit vor dem Screening
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mSAS: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio
Quellen: Anhang 4-G: Abschnitt Endpunkte, Blutungsepisoden, Tabelle 11

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ ereigneten sich im Interventionsarm 8 Ereignisse, während im Vergleichsarm keine Patienten ohne Blutungsepisoden war. Daher war eine Berechnung der Odds-Ratio und des p-Wertes nicht möglich.

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.

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Explorer7 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Vergleichstherapie der Studie Explorer7 nicht der vom G-BA bestimmten zVT Emicizumab entspricht, werden die Ergebnisse für die HAwI-Population der Studie Explorer7, die Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung vergleicht, ausschließlich ergänzend dargestellt.

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.

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“

Studie	Operationalisierung
Explorer7	Die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ waren sekundäre Endpunkte der Studie und wurden mittels validierter Fragebögen erhoben. Die Fragebögen wurden, sofern in der Landessprache verfügbar, vom Patienten gemäß dem Studienablaufplan ausgefüllt. Der Patient füllte die Fragebögen als ePROs aus und verwendete dazu dasselbe eDiary für alle Fragebögen, mit Ausnahme der Fragebogen PROMIS, der in einigen Ländern auf Papier ausgefüllt wurde. Die Analyse wurde anhand des mFAS durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab Das ITT-Prinzip wurde für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ adäquat umgesetzt **Krankheitssymptomatik** Zur Bewertung der patientenberichteten Krankheitssymptomatik wurden die generischen Messinstrumente zur patientenberichteten Erhebung PGI-C und PGI-S heranzogen. <u>PGI-C</u> Der Fragebogen PGI-C erfasst die Morbidität anhand der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament wird dabei durch die Patienten selbst auf einer 7-stufigen Antwortskala von 0 („sehr viel besser“) bis 6 („sehr viel schlechter“) eingeschätzt. Der PGI-C wurde während der Hauptphase der Studie Explorer7 zu Woche 4, 8, 16, 24 und 32 erhoben, wobei für den Behandlungsvergleich nur die Auswertung bis Woche 24 relevant ist. Der PGI-C wurde nicht zu Baseline erhoben. Folglich ist eine Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 nicht verfügbar. Beim Messniveau des PGI-C „Gesamtveränderung Ihres körperlichen Funktionsniveaus seit Beginn der Einnahme des Studienmedikaments“ mit den 7 Stufen: sehr viel besser, mäßig besser, ein wenig besser, keine Veränderung, ein wenig schlechter, mäßig schlechter und sehr viel schlechter, handelt sich maximal um das Messniveau einer Ordinalskala. Die Beziehung zwischen den PGI-C Bewertungen und dem klinischen Status ist demnach nicht linear und daher nicht für eine MMRM-Analyse geeignet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für den Vergleich zwischen Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Bypass-Präparaten für den PGI-C eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Responder gilt ein Patient, der bei Woche 24 mit „sehr viel besser“ oder „mäßig besser“ geantwortet hat. <u>PGI-S</u> Der Fragebogen PGI-S ist ein patientenberichtetes 1-Item-Messinstrument zur Erfassung der Morbidität anhand der Schwere von Symptomen oder Symptomkomplexen (wählbar je nach Grunderkrankung). Die Patienten werden gebeten, die Antwort zu wählen, die am besten den Grad ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit in der vergangenen Woche beschreibt. Die Antwortskala enthält 5 Optionen von "sehr gut" bis "sehr schlecht".

Studie	Operationalisierung
	Der PGI-S wurde zu Baseline, Woche 4, 8, 16, 24 und 32 erhoben, wobei für den Behandlungsvergleich nur die Auswertung bis Woche 24 relevant ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für den Vergleich zwischen Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Bypass-Präparaten für den PGI-S eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Responder gilt ein Patient, der sich von Baseline bis Woche 24 um mindestens eine Stufe verbessert. Beim Messniveau des PGI-S „Grad der körperlichen Funktionsfähigkeit in der letzten Woche“ mit 5 Stufen: sehr gut, gut, mittelmäßig, schlecht und sehr schlecht, handelt sich maximal um das Messniveau einer Ordinalskala. Die Beziehung zwischen den PGI-S Bewertungen und dem klinischen Status ist demnach nicht linear und daher nicht für eine MMRM-Analyse geeignet. **Gesundheitszustand** Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wurden folgende Fragebögen verwendet. <u>PROMIS</u> PROMIS ist ein validiertes, generisches System zur Bewertung der Morbidität, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbstberichteten Beurteilung der körperlichen, psychischen und sozialen Gesundheit besteht. In der Studie Explorer7 wurden die Skalen „Upper Extremity Short Form 7a“ und „PROMIS Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a“ des patientenberichteten Fragebogens PROMIS erhoben. In der PROMIS Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a („Schmerzintensität“) bewerten die Patienten ihre durchschnittlichen Schmerzen in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („schlimmste vorstellbaren Schmerzen“). Höhere Werte zeigen dabei eine höhere Schmerzintensität an. Die PROMIS Upper Extremity Short Form 7a („Funktion der oberen Extremitäten “) besteht aus 7 Fragen zur körperlichen Funktion der oberen Extremitäten unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („kann ich nicht“) bis 4 („kann ich ohne Schwierigkeiten“). Höhere Werte entsprechen einer verbesserten körperlichen Funktion. Für den PROMIS wurden Auswertungen zur mittleren Änderung während der Behandlung auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures [MMRM]) berechnet. Der PROMIS wurde zu Baseline, Woche 4, 8, 16 und 24 erhoben. In die Analyse fließen alle Daten bis Woche 24 ein. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den letzten 24 Wochen vor dem Screening), Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren. Die Veränderung zu Baseline wird als LS-Mean mit entsprechenden 95 % KI und p-Wert angegeben. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Differenz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges‘g, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; PGI-S: Patients Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ (PGI-C, PGI-S, PROMIS) 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
Explorer7						
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-S)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ wurde mittels der Fragebögen PGI-C und PGI-S unverblindet erhoben, der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde mittels des PROMIS Fragebogens unverblindet erhoben. Die Auswertung wurde anhand des mFAS vorgenommen, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ adäquat umgesetzt. Da die Endpunkte auf der Selbsteinschätzung der Patienten beruhen, kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

Die Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Patienten, von denen eine Beantwortung der Fragebögen erwartet wurde (Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren).

Für den **PGI-C** lagen die Rücklaufquoten zu Woche 24 bei 82,4 % im Interventionsarm und 83,3 % im Vergleichsarm.

Für den **PGI-S** lagen die Rücklaufquoten bei 94,1 % (Baseline) bzw. 82,4 % (Woche 24) im Interventionsarm und bei 55,6 % (Baseline) bzw. 100 % (Woche 24) im Vergleichsarm.

Für die Skala „Schmerzintensität" des **PROMIS** lagen die Rücklaufquoten im Interventionsarm zu Baseline und zu Woche 32 bei 94,1 %. Die niedrigste Rücklaufquote mit 64,7 % wurde zu Woche 4 verzeichnet. Im Vergleichsarm wurde die niedrigste Rücklaufquote zu Baseline mit 55,6 % verzeichnet. Zu Woche 24 lag die Rücklaufquote bei 100 %. Für die Skala „Funktion der oberen Extremitäten" des PROMIS lagen die Rücklaufquoten im Interventionsarm zu Baseline bei 100 % und zu Woche 32 bei 94,1 %. Die niedrigste Rücklaufquote mit 64,7 % wurde zu Woche 4 verzeichnet. Im Vergleichsarm lag die Rücklaufquote zu Baseline bei 77,8 % und zu Woche 24 bei 100 %. Die niedrigste Rücklaufquote mit 62,5 % wurde zu Woche 8 verzeichnet.

Die vollständigen Angaben zu den Rücklaufquoten sind in Anhang 4-G dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist wegen der fehlenden Verblindung als „hoch" einzuschätzen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik" und „Gesundheitszustand" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik erhoben mittels PGI-C"

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Patienten, die zu Woche 24 „sehr viel besser" oder „besser" für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik" (erhoben mittels PGI-C) angeben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**		**Kontrolle**		**Concizumab vs. Kontrolle[f]**			
	N[b]	**n[c] (%)**	**N[b]**	**n[c] (%)**	**RR[d] [95 %-KI]**	**OR[d] [95 %-KI]**	**RD[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
PGI-C	17	13 (76,5)	9	0 (0)	15,00 [0,99; 226,51]	57,00 [2,73; 1188,44]	76,47 [53,31; 96,63]	0,0002

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen)

e: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test)

f: Der PGI-C wurde nicht zu Baseline erhoben. Folglich ist eine Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 nicht verfügbar. Als Responder gilt ein Patient, der bei Woche 24 mit „sehr viel besser" oder „mäßig besser" geantwortet hat.

HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Odds Ratio; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabelle 1

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-C gaben 13 Patienten (76,5 %) des Interventionsarms zu Woche 24 eine Verbesserung an („sehr viel besser“ oder „besser“), während im Vergleichsarm kein Patient eine Verbesserung zu Woche 24 angab. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (RR [95 %-KI]: 15,00 [0,99; 226,51]; p-Wert: 0,0002).

Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik erhoben mittels PGI-S“

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Verbesserung um mindestens eine Stufe von Baseline zu Woche 24 für den Endpunkt„Krankheitssymptomatik“ (erhoben mittels PGI-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**		**Kontrolle**		**Concizumab vs. Kontrolle[f]**			
	N[b]	**n[c] (%)**	**N[b]**	**n[c] (%)**	**RR[d] [95 %-KI]**	**OR[d] [95 %-KI]**	**RD[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
PGI-S	17	8 (47,1)	9	1 (11,1)	4,24 [0,62; 28,76]	7,11 [0,72; 69,99]	35,95 [4,57; 67,32]	0,0800

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen)

e: Berechnet mittels Barnard’s Test (unbedingter exakter Test)

f: Für den Vergleich zwischen Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Bypass-Präparaten für den PGI-S wurde eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Responder gilt ein Patient, der sich von Baseline bis Woche 24 um mindestens eine Stufe verbessert.

HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Odds Ratio; Patients Global Impression of Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabelle 3

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-S zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 4,24 [0,62; 28,76]; p-Wert: 0,0800).

Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand erhoben mittels PROMIS“

Tabelle 4-28: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ (erhoben mittels PROMIS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**		
	N[b]	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**
PROMIS						

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N[b]	n[c]	Mittelwert (SD)	N[b]	n[c]	Mittelwert (SD)
Schmerzintensität						
Baseline	17	16	4,69 (2,91)	9	5	4,40 (2,70)
Woche 4	17	11	3,36 (3,44)	8	8	5,50 (2,33)
Woche 8	17	15	2,87 (2,83)	8	6	4,83 (3,49)
Woche 16	17	16	2,94 (3,02)	6	4	4,25 (3,50)
Woche 24	17	14	1,86 (2,98)	6	6	4,00 (2,00)
Funktion der oberen Extremitäten						
Baseline	17	17	39,31 (8,69)	9	7	38,88 (11,04)
Woche 4	17	11	37,86 (8,42)	8	7	37,66 (10,61)
Woche 8	17	14	42,10 (9,65)	8	5	38,90 (10,87)
Woche 16	17	15	42,32 (9,61)	6	4	42,82 (6,99)
Woche 24	17	14	41,38 (8,82))	6	6	38,82 (10,84)

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung;

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabellen 97 und 99

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung von Baseline bis Woche 24 für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ (erhoben mittels PROMIS) über den Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	Concizumab			Kontrolle			Concizumab vs. Kontrolle	
	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	LS Mean Difference[d] [95 % - KI] p-Wert	Hedges‘ g[e] [95 % - KI]
PROMIS								
Schmerz-intensität	17	13	-2,40 (0,62)	9	4	-0,36 (1,15)	-2,04 [-4,74; 0,65] 0,1321	-0,78 [-1,82; 0,25]
Funktion der oberen Extremi-täten	17	14	2,32 (1,92)	9	5	-2,11 (3,20)	4,43 [-3,25; 12,11] 0,2500	0.55 [-0,40; 1,50]

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Berechnet mittels MMRM adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening, Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren

e: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges’g

HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabellen 39 und 41

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand“ erhoben mittels anhand der Skalen „Schmerzintensität“ und „Funktion der oberen Extremitäten“ zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Schmerzintensität: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95 %-KI]: -0,78 [-1,82; 0,25]; p-Wert: 0,1321; Funktion der oberen Extremitäten: SMD [95 %-KI]: -0,55 [-0,40; 1,50]; p-Wert: 0,2500).

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.

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Explorer7 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Vergleichstherapie der Studie Explorer7 nicht der vom G-BA bestimmten zVT Emicizumab entspricht, werden die Ergebnisse für die HAwI-Population der Studie Explorer7, die Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung vergleicht, ausschließlich ergänzend dargestellt.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Explorer7	Die „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ war ein sekundärer Endpunkt der Studie und wurden mittels validierter Fragebögen erhoben. Die Fragebögen wurden, sofern in der Landessprache verfügbar, vom Patienten gemäß dem Studienablaufplan ausgefüllt. Der Patient füllte die Fragebögen als ePROs aus und verwendet dazu dasselbe eDiary für die Fragebögen. Die Analyse wurde anhand des mFAS durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ adäquat umgesetzt. <u>SF-36v2</u> Der SF-36v2 ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 36 Fragen. Der SF-36v2 umfasst die acht Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Dabei entsprechen höhere Werte auf allen Skalen des SF-36v2 einer verbesserten Gesundheit bzw. einer geringeren Symptomatik. In der Studie Explorer7 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Domänen „körperliche Schmerzen“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“ erhoben. Die in der Studie erhoben Domänen bestehen aus 2 (körperliche Schmerzen) bzw. 10 Items (körperliche Funktionsfähigkeit). Die Veränderungen der SF-36v2-Scores von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 16 und 24 wurden mit Hilfe eines Mixed-Effects-Modells für wiederholte Messungen (MMRM) analysiert.

Studie	Operationalisierung
	Haem-A-QoL Der Haem-A-QoL Fragebogen ist ein Hämophilie-spezifischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der körperliche, emotionale und soziale Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in 10 Dimensionen (körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden / Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Behandlung“, „Sport und Freizeit“, „Arbeit und Schule“, „Bewältigung“, „Zukunft“, „Familienplanung“ sowie „Partnerschaft und Sexualität“) mit 46 Einzelfragen erfasst. Die Fragen können mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ gewertet werden. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung der Lebensqualität. Es ist zu beachten, dass der Haem-A-QoL-Fragebogen nur für Patienten im Alter von ≥ 17 Jahren validiert ist. Die Veränderungen des Haem-A-QoL-Scores von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 16 und 24 wurden mit Hilfe eines MMRM analysiert. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den letzten 24 Wochen vor dem Screening), Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren. Die Veränderung zu Baseline wird als LS-Mean mit entsprechenden 95 % KI und p-Wert angegeben. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Differenz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges‘g, berechnet. Hemo-TEM Der Hemo-TEM-Fragebogen wurde in der Studie Explorer7 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter dem Aspekt Behandlungslast genutzt. Der Hemo-TEM enthält 26 Fragen zu den Behandlungserfahrungen in den 5 Domänen „Schwierigkeiten mit der Injektion", "körperliche Auswirkungen", "Beeinträchtigung des täglichen Lebens", „Behandlungsaufwand“ und „emotionale Auswirkungen". Darüber hinaus wurde ein Gesamtscore ausgewertet. Niedrigere Werte in allen Bereichen entsprechen einer geringeren Belastung durch die Behandlung. Die Veränderungen des Hemo-TEM -Scores von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 16 und 24 wurden mittels ANCOVA analysiert. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den letzten 24 Wochen vor dem Screening) und Baseline-Wert. Die Veränderung zu Baseline wird als LS-Mean mit entsprechenden 95 % KI und p-Wert angegeben. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Differenz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges‘g, berechnet.
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; KI: Konfidenzintervall; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 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
Explorer7						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels Haem-A-QoL)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels Hemo-TEM)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mittels der Fragebögen SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM operationalisiert und unverblindet erhoben. Die Auswertung wurde anhand des mFAS vorgenommen, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ adäquat umgesetzt. Da die Endpunkte auf der Selbsteinschätzung der Patienten beruhen, kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

Die Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Patienten, von denen eine Beantwortung der Fragebögen erwartet wurde (Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren), waren für alle Items des **SF-36v2** im jeweiligen Studienarm identisch. Somit lag im Interventionsarm die Rücklaufquote zu Baseline bei 100 % und zu Woche 32 bei 94,1 %. Die niedrigste Rücklaufquote mit 64,7 % wurde zu Woche 4 verzeichnet. Im Vergleichsarm war die Rücklaufquote für alle Items des SF-36v2 zu Baseline am niedrigsten mit 55,6 %. Zu Woche 24 lag die Rücklaufquote bei 100 %.

Die Rücklaufquoten des **Haem-A-Qo**L lagen im Interventionsarm für die meisten Dimensionen bei 52,9 % zu Baseline und bei 29,4 % zu Woche 32 (niedrigster Wert). Ausgenommen davon waren die Dimensionen „Sport und Freizeit“ (47,1 % zu Baseline und 17,6 % zu Woche 32 [niedrigster Wert]) „Arbeit und Schule“ (47,1 % zu Baseline und 29,4 % zu Woche 32 [niedrigster Wert]) und „Familienplanung“ (23,5 % zu Baseline und 11,8% zu Woche 32 [niedrigster Wert]). Im Vergleichsarm lagen die Rücklaufquoten des Haem-A-QoL für die meisten Dimensionen bei 55,6 % zu Baseline und 50 % zu Woche 24. Am niedrigsten war die Rücklaufquote zu Woche 4 und Woche 8 mit 37,5 %. Ausgenommen davon war die Dimension „Familienplanung“ (44,4 % zu Baseline, 16,7% zu Woche 24, niedrigster Wert zu Woche 4 mit 12,5 %).

Die Rücklaufquoten des **Hemo-TEM** lagen im Interventionsarm für alle Domänen zu Baseline und zu Woche 32 bei 94,1 %. Zu Woche 24 wurde jedoch lediglich eine Rücklaufquote von 82,4 % erreicht. Im Vergleichsarm lagen die Rücklaufquoten für alle Domänen bei 55,6 % zu Baseline und bei 83,3 % zu Woche 24.

Die vollständigen Angaben zu den Rücklaufquoten sind in Anhang 4-G dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist wegen der fehlenden Verblindung als hoch einzuschätzen.

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

Tabelle 4-32: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**		
	N[b]	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**
SF-36v2						
Physischer Summenscore						
Baseline	17	17	40,98 (7,98)	9	5	33,97 (4,39)
Woche 4	17	11	42,38 (9,88)	8	8	33,25 (6,28)
Woche 8	17	15	45,52 (9,50)	8	6	33,80 (7,95)
Woche 16	17	16	48,27 (9,21)	6	4	30,77 (8,19)
Woche 24	17	15	47,55 (9,97)	6	6	35,69 (8,22)
Körperliche Funktionsfähigkeit						

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**		
	N[b]	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**
Baseline	17	17	39,87 (10,30)	9	5	34,19 (8,05)
Woche 4	17	11	39,97 (12,89)	8	8	33,14 (9,69)
Woche 8	17	15	42,74 (11,03)	8	6	33,94 (8,95)
Woche 16	17	16	46,42 (10,58)	6	4	34,09 (11,84)
Woche 24	17	15	44,14 (11,51)	6	6	37,77 (11,72)
Körperliche Rollenfunktion						
Baseline	17	17	40,65 (6,87)	9	5	36,50 (8,31)
Woche 4	17	11	39,60 (6,65)	8	8	37,51 (8,72)
Woche 8	17	15	44,13 (9,68)	8	6	36,94 (12,54)
Woche 16	17	16	47,19 (9,06)	6	4	33,58 (9,79)
Woche 24	17	15	46,98 (9,02)	6	6	38,44 (8,36)
Körperliche Schmerzen						
Baseline	17	17	42,26 (9,47)	9	5	37,64 (6,10)
Woche 4	17	11	48,91 (9,81)	8	8	35,99 (10,64)
Woche 8	17	15	47,32 (9,56)	8	6	38,68 (8,27)
Woche 16	17	16	51,04 (11,59)	6	4	35,28 (3,83)
Woche 24	17	15	52,40 (10,01)	6	6	39,29 (6,22)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
Baseline	17	17	43,12 (8,52)	9	5	30,36 (4,25)
Woche 4	17	11	48,21 (8,52)	8	8	35,41 (5,62)

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**		
	N[b]	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**
Woche 8	17	15	48,56 (9,15)	8	6	29,97 (5,52)
Woche 16	17	16	48,37 (10,59)	6	4	28,10 (3,09)
Woche 24	17	15	48,75 (9,10)	6	6	30,20 (4,77)
Psychischer Summenscore						
Baseline	17	17	45,84 (9,52)	9	5	41,81 (6,28)
Woche 4	17	11	49,52 (9,03)	8	8	44,42 (6,12)
Woche 8	17	15	48,39 (7,29)	8	6	43,64 (10,08)
Woche 16	17	16	48,88 (10,46)	6	4	45,06 (4,75)
Woche 24	17	15	49,55 (9,36)	6	6	43,74 (11,47)
Psychisches Wohlbefinden						
Baseline	17	17	44,56 (10,87)	9	5	41,97 (8,60)
Woche 4	17	11	50,63 (8,31)	8	8	45,31 (7,19)
Woche 8	17	15	48,43 (9,09)	8	6	42,58 (6,70)
Woche 16	17	16	49,89 (11,42)	6	4	42,37 (2,51)
Woche 24	17	15	50,00 (8,60)	6	6	43,02 (9,79)
Emotionale Rollenfunktion						
Baseline	17	17	42,04 (10,48)	9	5	36,67 (5,83)
Woche 4	17	11	44,14 (10,94)	8	8	40,07 (6,15)
Woche 8	17	15	42,47 (11,28)	8	6	38,18 (11,94)
Woche 16	17	16	46,16 (10,85)	6	4	40,50 (4,49)

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**		
	N[b]	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**
Woche 24	17	15	47,12 (9,74)	6	6	40,50 (11,18)
Vitalität						
Baseline	17	17	48,23 (8,79)	9	5	43,09 (6,44)
Woche 4	17	11	50,98 (10,49)	8	8	43,32 (8,17)
Woche 8	17	15	52,01 (7,46)	8	6	43,19 (10,86)
Woche 16	17	16	52,04 (10,36)	6	4	43,69 (6,42)
Woche 24	17	15	52,00 (8,86)	6	6	44,18 (8,49)
Soziale Funktionsfähigkeit						
Baseline	17	17	42,59 (8,02)	9	5	36,28 (4,20)
Woche 4	17	11	41,85 (9,09)	8	8	33,53 (7,46)
Woche 8	17	15	47,31 (8,04)	8	6	39,79 (12,18)
Woche 16	17	16	46,38 (8,82)	6	4	38,54 (11,11)
Woche 24	17	15	45,64 (9,02)	6	6	38,96 (13,70)
Haem-A-QoL						
Gesamtscore						
Baseline	17	9	40,32 (12,82)	9	5	55,52 (13,90)
Woche 4	17	9	38,16 (19,47)	8	3	54,31 (17,42)
Woche 8	17	9	31,39 (18,71)	8	3	60,59 (12,13)
Woche 16	17	7	35,09 (20,75)	6	3	59,57 (10,61)
Woche 24	17	7	31,85 (18,26)	6	3	59,30 (14,90)
Bewältigung						

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N[b]	n[c]	Mittelwert (SD)	N[b]	n[c]	Mittelwert (SD)
Baseline	17	9	37,04 (19,59)	9	5	33,33 (11,79)
Woche 4	17	9	46,30 (28,29)	8	3	5,56 (9,62)
Woche 8	17	9	41,67 (28,57)	8	3	5,56 (9,62)
Woche 16	17	7	30,95 (24,87)	6	3	16,67 (16,67)
Woche 24	17	7	35,71 (20,81)	6	3	13,89 (4,81)
Wohlbefinden / Gefühle						
Baseline	17	9	31,94 (24,30)	9	5	58,75 (28,50)
Woche 4	17	9	31,25 (32,48)	8	3	70,83 (25,26)
Woche 8	17	9	13,89 (31,06)	8	3	68,75 (22,53)
Woche 16	17	7	29,46 (33,41)	6	3	62,50 (31,25)
Woche 24	17	7	25,00 (30,41)	6	3	72,92 (28,18)
Zukunft						
Baseline	17	9	41,67 (21,21)	9	5	54,00 (14,75)
Woche 4	17	9	43,89 (24,97)	8	3	63,33 (15,28)
Woche 8	17	9	33,89 (28,04)	8	3	63,33 (17,56)
Woche 16	17	7	39,29 (25,57)	6	3	61,67 (23,63)
Woche 24	17	7	40,71 (19,67)	6	3	61,67 (20,21)
Partnerschaft und Sexualität						
Baseline	17	9	16,67 (10,21)	9	5	36,67 (22,52)
Woche 4	17	8	11,46 (17,22)	8	3	19,44 (17,35)

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**		
	N[b]	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**
Woche 8	17	8	11,46 (23,12)	8	3	19,44 (12,73)
Woche 16	17	7	19,05 (26,23)	6	3	41,67 (14,43)
Woche 24	17	7	17,86 (25,65)	6	3	25,00 (16,67)
Körperliche Gesundheit						
Baseline	17	9	47,22 (28,95)	9	5	72,00 (9,75)
Woche 4	17	9	36,67 (30,82)	8	3	68,33 (14,43)
Woche 8	17	9	30,00 (35,53)	8	3	80,00 (18,03)
Woche 16	17	7	41,43 (40,69)	6	3	65,00 (21,79)
Woche 24	17	7	32,14 (34,26)	6	3	63,33 (12,58)
Sport und Freizeit						
Baseline	17	8	67,03 (17,58)	9	5	79,75 (18,12)
Woche 4	17	7	55,89 (31,00)	8	3	73,33 (27,54)
Woche 8	17	6	50,00 (29,66)	8	3	77,22 (19,74)
Woche 16	17	5	53,75 (33,93)	6	3	79,17 (8,78)
Woche 24	17	5	45,25 (22,02)	6	3	87,92 (15,83)
Behandlung						
Baseline	17	9	38,54 (21,88)	9	5	53,75 (14,89)
Woche 4	17	9	37,15 (23,26)	8	3	56,25 (29,81)
Woche 8	17	9	32,64 (25,20)	8	3	73,96 (18,04)
Woche 16	17	7	32,59 (25,70)	6	3	67,71 (14,77)

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**		
	N[b]	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**
Woche 24	17	7	26,79 (19,42)	6	3	64,58 (23,45)
Selbsteinschätzung						
Baseline	17	9	43,89 (8,94)	9	5	68,00 (18,57)
Woche 4	17	9	49,44 (22,70)	8	3	65,00 (22,91)
Woche 8	17	9	36,11 (15,37)	8	3	75,00 (27,84)
Woche 16	17	7	41,43 (18,19)	6	3	73,33 (15,28)
Woche 24	17	7	38,57 (19,73)	6	3	81,67 (17,56)
Arbeit und Schule						
Baseline	17	8	41,41 (11,54)	9	5	42,50 (19,47)
Woche 4	17	8	34,90 (12,44)	8	2	46,88 (4,42)
Woche 8	17	9	34,72 (21,90)	8	3	52,08 (15,73)
Woche 16	17	7	24,11 (22,94)	6	3	58,33 (7,22)
Woche 24	17	6	30,21 (15,52)	6	3	49,31 (16,97)
Familienplanung						
Baseline	17	4	12,50 (15,31)	9	4	25,00 (33,85)
Woche 4	17	4	10,94 (7,86)	8	1	0 (NBB)
Woche 8	17	4	8,33 (16,67)	8	2	25,00 (35,36)
Woche 16	17	4	18,75 (22,24)	6	1	0 (NBB)
Woche 24	17	3	17,36 (16,71)	6	1	0 (NBB)
Hemo-TEM						
Gesamtscore						

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**		
	N[b]	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**n[c]**	**Mittelwert (SD)**
Baseline	17	16	25,46 (20,48)	9	5	35,38 (11,25)
Woche 24	17	14	11,20 (11,55)	6	5	35,17 (20,34)
Schwierigkeiten mit der Injektion						
Baseline	17	16	29,69 (33,74)	9	5	53,33 (20,92)
Woche 24	17	14	10,71 (11,98)	6	5	36,67 (25,41)
Emotionale Auswirkungen						
Baseline	17	16	27,86 (26,30)	9	5	30,83 (16,03)
Woche 24	17	14	13,69 (14,93)	6	5	37,50 (24,30)
Beeinträchtigung des täglichen Lebens						
Baseline	17	16	28,12 (24,26)	9	5	33,33 (23,98)
Woche 24	17	14	8,93 (11,16)	6	5	37,50 (34,23)
Körperliche Auswirkungen						
Baseline	17	16	21,09 (15,10)	9	5	35,83 (20,54)
Woche 24	17	14	10,42 (13,35)	6	5	34,17 (12,98)
Behandlungsaufwand						
Baseline	17	16	20,54 (19,19)	9	5	23,57 (12,27)
Woche 24	17	14	12,24 (14,94)	6	5	30,00 (14,85)

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

c: Anzahl der Patienten, welche in die Analyse eingingen

Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; mFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen; NBB: nicht berechenbar; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2; SD: Standardabweichung

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabellen 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 82, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 118, 122

Tabelle 4-33: Ergebnisse zur „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM (von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**			**Concizumab vs. Kontrolle**	
	N[b]	**n[c]**	**LS Mean[d] (SE)**	**N[b]**	**n[c]**	**LS Mean[d] (SE)**	**LS Mean Difference[d] [95 % - KI] p-Wert**	**Hedges‘ g[e] [95 % - KI]**
SF-36v2								
Physischer summenscore	17	15	7,38 (1,73)	9	4	2,27 (3,56)	5,11 [-3,15; 13,38] 0,2174	0,67 [-0,34; 1,69]
Körperliche Funktions-fähigkeit	17	15	4,65 (2,18)	9	4	0,70 (4,13)	3,94 [-5,66; 13,55] 0,4104	0,42 [-0,58; 1,43]
Körperliche Rollenfunktion	17	15	6,63 (1,93)	9	4	-1,01 (4,06)	7,65 [-1,36; 17,33] 0,1032	0,90 [-0,14; 1,93]
Körperliche Schmerzen	17	15	11,11 (2,20)	9	4	-0,58 (4,42)	**11,68 [1,60; 21,77] 0,0244**	1,21 [0,15; 2,27]
Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung	17	15	7,50 (1,90)	9	4	-5,17 (4,11)	**12,67 [2,99; 22,36] 0,0118**	1,50 [0,41; 5,59]
Psychischer Summenscore	17	15	3,52 (1,77)	9	4	-5,11 (3,48)	**8,63 [0,61; 16,65] 0,0356**	1,13 [0,07; 2,18]
Psychisches Wohlbefinden	17	15	5,69 (1,93)	9	4	-4,40 (3,75)	**10,09 [1,46; 18,73] 0,0233**	1,21 [0,15; 2,26]
Emotionale Rollenfunktion	17	15	5,11 (2,06)	9	4	-2,75 (4,11)	7,86 [-1,62; 17,33] 0,1011	0,88 [-0,15; 1,91]
Vitalität	17	15	4,77 (2,00)	9	4	-4,18 (3,93)	8,95 [-0,09; 18,00] 0,0523	1,03 [-0,01; 2,07]
Soziale Funktions-fähigkeit	17	15	3,35 (2,17)	9	4	-3,71 (4,42)	7,06 [-3,23; 17,36] 0,1725	0,74 [-0,28; 1,76]
Haem-A-QoL								
Gesamtscore	17	7	-9,89	9	3	6,42	**-16,31**	-1,39

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	**Concizumab**			**Kontrolle**			**Concizumab vs. Kontrolle**	
	N[b]	**n[c]**	**LS Mean[d] (SE)**	**N[b]**	**n[c]**	**LS Mean[d] (SE)**	**LS Mean Difference[d] [95 % - KI] p-Wert**	**Hedges' g[e] [95 % - KI]**
			(3,67)			(5,85)	**[-31,62; -1,00] 0,0386**	[-2,81; 0,03]
Bewältigung	17	7	2,82 (7,44)	9	3	-16,31 (12,97)	19,14 [-13,57; 51,85] 0,2285	0,76 [-0,58; 2,10]
Wohlbefinden / Gefühle	17	7	-10,89 (5,96)	9	3	7,90 (10,19)	-18,79 [-44,94; 7,35] 0,1445	-0,97 [-2,34; 0,39]
Zukunft	17	7	-7,76 (6,32)	9	3	13,23 (10,06)	-20,99 [-46,43; 4,45] 0,0980	-1,04 [-2,41; 0,33]
Partnerschaft und Sexualität	17	7	2,96 (7,13)	9	3	-1,65 (9,70)	4,61 [-21,86; 31,08] 0,7128	0,21 [-1,10; 1,52]
Körperliche Gesundheit	17	7	-16,52 (7,14)	9	3	-7,64 (12,13)	-8,88 [-40,74; 22,98] 0,5575	-0,38 [-1,10; 1,52]
Sport und Freizeit	17	5	-20,19 (6,91)	9	3	18,10 (8,18)	**-38,29 [-64,98; -11,60] 0,0127**	-1,99 [-3,61; -0,38]
Behandlung	17	7	-13,21 (6,50)	9	3	16,20 (9,88)	**-29,41 [-55,53; -3,29] 0,0302**	-1,43 [-2,85; 0,00]
Selbstein-schätzung	17	7	-9,17 (7,13)	9	3	18,23 (12,42)	-27,40 [-61,26; 6,45] 0,1039	-1,18 [-2,57; 0,21]
Arbeit und Schule	17	6	-11,06 (5,64)	9	3	6,81 (9,92)	-17,87 [-43,14; 7,40] 0,1461	-1,01 [-2,40; 0,39]
Familien-planung	17	2	NBB	9	1	NBB	-	-
Hemo-TEM								
Gesamt	17	13	-15,46[f] (4,10)	9	4	9,59[f] (7,81)	**-25,05[f] [-44,16; -5,93] 0,0142**	-1,59 [-2,83; -0,35]
Schwierigkeiten mit der Injektion	17	13	-21,90[f] (3,83)	9	4	9,99 (7,15)	**-31,89[f] [-49,54; -14,23] 0,0018**	-2,18 [-3,51; -0,84]

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	Concizumab			Kontrolle			Concizumab vs. Kontrolle	
	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	LS Mean Difference[d] [95 % - KI] p-Wert	Hedges' g[e] [95 % - KI]
Emotionale Auswirkungen	17	13	-14,04[f] (4,92)	9	4	6,27[f] (9,20)	-20,31[f] [-42,98; 2,36] 0,0750	-1,08 [-2,26; 0,10]
Beeinträchtigung des täglichen Lebens	17	13	-19,55[f] (5,76)	9	4	14,05[f] (10,75)	**-33,59[f] [-59,92; -7,27] 0,0163**	-1,53 [-2,76; -0,29]
Körperliche Auswirkungen	17	13	-13,32[f] (3,87)	9	4	7,56[f] (8,36)	**-20,89[f] [-41,65; -0,12] 0,0488**	-1,36 [-2,57; -0,15]
Behandlungsaufwand	17	13	-8,28[f] (4,65)	9	4	11,05[f] (8,47)	-19,32[f] [-40,35; 1,70] 0,0686	-1,09 [-2,27; 0,09]

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI. Anzahl Patienten zu Woche 24: N=17 im Concizumab-Arm und N=6 im Kontroll-Arm.

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Berechnet mittels MMRM adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening, Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren

e: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g

f: Berechnet mittels ANCOVA adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und Baseline-Wert

Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen; NBB: nicht berechenbar; SE: Standardfehler SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabellen 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 24, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61

SF-36v2

Für den SF-36v2 zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Skalen „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung", „Psychisches Wohlbefinden", „Psychischer Summenscore" und „Körperliche Schmerzen". Da für die Skalen „Psychisches Wohlbefinden", „Psychischer Summenscore" und „Körperliche Schmerzen" das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegen. Für die Skala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Concizumab.

Haem-A-QoL

Für den Haem-A-QoL zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Dimensionen „Gesamtscore“, „Behandlung“ und „Sport und Freizeit“. Da für die Dimensionen „Gesamtscore“ und „Behandlung“ das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegen. Für die Dimension „Sport und Freizeit“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zuungunsten von Concizumab.

Hemo-TEM

Für den Hemo-TEM zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Domänen „Gesamt“, „Handhabbarkeit“, „Störung“ und „körperliche Beeinträchtigung“. Da für die Skala „körperliche Beeinträchtigung“ das 95 %-KI der SMD den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegen. Für die Skalen „Gesamt“, „Handhabbarkeit“ und „Störung“ hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Concizumab.

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.

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Explorer7 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Vergleichstherapie der Studie Explorer7 nicht der vom G-BA bestimmten zVT Emicizumab entspricht, werden die Ergebnisse für die HAwI-Population der Studie Explorer7, die Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung vergleicht, ausschließlich ergänzend dargestellt.

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.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung zu den Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Explorer7	Unerwünschte Ereignisse (UE) waren ein sekundärer Endpunkt der Studie. Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der die Studienmedikation erhielt, wobei es nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation stehen musste. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stand. Folgende Ereignisse wurden dargestellt: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: • Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades • Schwere unerwünschte Ereignisse • Moderate unerwünschte Ereignisse • Milde unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thromboembolische Ereignisse Unerwünschte Ereignisse; Auswertung nach SOC und PT: • Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT • Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • Milde unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT Thromboembolische Ereignisse wurden als UE von besonderem Interesse definiert und ebenfalls auf der Grundlage einer vordefinierten MedDRA-Suche, die mit der SMQ 'embolische und thrombotische Ereignisse' durchgeführt wurde. Unerwünschte Ereignisse wurden zu jeder Studienvisite erfasst. Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 27.12.2021 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der Patienten mit HAwI der mSAS-Population. Diese Population umfasst alle randomisierten Patienten, ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab. Demnach wird für die Endpunkte der Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

Studie	Operationalisierung
	Die Effektmaße OR (Odds Ratio), RR (Relatives Risiko) und RD (Risikodifferenz) mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen wurden auf Basis der Vierfeldertafel bestimmt. Für Nullzellen wurde ggf. eine Korrektur vorgenommen (Addition von 0,5 in allen Zellen). Für die Berechnung des p-Wertes wurde Barnard‘s unbedingter exakter Test verwendet.
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mSAS: modified Safety Analysis Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relative Risiko	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 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
Explorer7						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Moderate unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Milde unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thromboembolische Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT						

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Moderate Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Milde Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte zur Sicherheit wurden durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der unerwünschten Ereignisse (UE) gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 24.1 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dokumentiert. Die Endpunkte zur Sicherheit wurden anhand des mSAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab. Demnach wird für die Endpunkte der Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Demnach wird für die Endpunkte der Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei unerwünschten Ereignissen (UE) ist die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen. Für UE, die als schwere UE klassifiziert wurden oder den Kriterien eines schwerwiegenden UE (SUE) genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial minimiert werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit dennoch als „hoch“ bewertet.

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

4.3.1.3.1.4.1.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-36 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	**Concizumab**		**Kontrolle**		**Concizumab vs. Kontrolle**			
	N[b]	**n[c] (%)**	**N[b]**	**n[c] (%)**	**RR[d] [95 %-KI]**	**OR[d] [95 %-KI]**	**RD[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	17	9 (52,9)	9	5 (55,6)	0,95 [0,46; 1,99]	0,90 [0,18; 4,56]	-2,61 [-42,82; 37,60]	0,9664
Schwere unerwünschte Ereignisse	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0,50 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343
Moderate unerwünschte Ereignisse	17	2 (11,8)	9	0 (0)	2,78 [0,15; 52,35]	3,06 [0,13; 70,94]	11,76 [-3,55; 27,08]	0,3923
Milde unerwünschte Ereignisse	17	7 (41,2)	9	4 (44,4)	0,93 [0,37; 2,34]	0,88 [0,17; 4,47]	-3,27 [-43,28; 36,75]	0,8823
Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0.5 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343
Therapieab-bruch wegen un-erwünschter Ereignisse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf							
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombo-embolische Ereignisse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf							
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen d: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) e: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test)								
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mSAS: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko								
Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Sicherheit, Tabellen 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37								

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

Unerwünschte Ereignisse konnten in beiden Studienarmen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,46; 1,99]; p = 0,9664).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen jeweils bei einem Patienten auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,04; 7,50]; p = 0,7343).

Moderate unerwünschte Ereignisse

Moderate unerwünschte Ereignisse traten nur im Interventionsarm bei 2 Patienten auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,04; 7,50]; p = 0,7343).

Milde unerwünschte Ereignisse

Milde unerwünschte Ereignisse konnten in beiden Studienarmen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,37; 2,34]; p = 0,8823).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen jeweils bei einem Patienten auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,04; 7,50]; p = 0,7343).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in keinem der beiden Behandlungsarmen auf. Es zeigte sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Thromboembolische Ereignisse) traten in keinem der beiden Behandlungsarmen auf. Es zeigte sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT

Tabelle 4-37zeigt einen Überblick über „unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT“. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten insgesamt UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	**Concizumab**		**Kontrolle**		**Concizumab vs. Kontrolle**			
	N[b]	**n[c] (%)**	**N[b]**	**n[c] (%)**	**RR[d] [95 %-KI]**	**OR[d] [95 %-KI]**	**RD[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	17	9 (52,9)	9	5 (55,6)	0,95 [0,46; 1,99]	0,90 [0,18; 4,56]	-2,61 [-42,82; 37,60]	0,9664
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
SOC Gesamt	17	2 (11,8)	9	0 (0)	2,78 [0,15; 52,35]	3,06 [0,13; 70,94]	11,76 [-3,55; 27,08]	0,3923
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
SOC Gesamt	17	2 (11,8)	9	4 (44,4)	0,26 [0,06; 1,18]	0,17 [0,02; 1,20]	-32,68 [-68,57; 3,22]	0,0647
PT: Acarodermatitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
PT: Nasopharyngitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
PT: Rhinitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
PT: Infektion der oberen Atemwege	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0,5 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
SOC Gesamt	17	2 (11,8)	9	1 (11,1)	1,06 [0,11; 10,15]	1.07 [0,08; 13,65]	0.65 [-24,96; 26,27]	1,0000
PT: Thermische Verbrennung	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
SOC Gesamt	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0,5 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343
PT: Arthritis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
SOC Gesamt	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 413]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
PT: Pneumonitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733

a: Datenschnitt vom 27.12.2023

b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	Concizumab		Kontrolle		Concizumab vs. Kontrolle			
	N[b]	n[c] (%)	N[b]	n[c] (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI]	RD[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen d: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) e: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test)								
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; mSAS: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class								
Quelle: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Sicherheit, Tabellen 3, 5								

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse der „unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT" zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	Concizumab		Kontrolle		Concizumab vs. Kontrolle			
	N[b]	n[c] (%)	N[b]	n[c] (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI]	RR[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]
Schwere unerwünschte Ereignisse	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0,50 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
SOC Gesamt	17	1 (5,9)	9	0 (0)	1,67 [0,07; 37,21]	1,73 [0,06; 46,77]	5,88 [-5,30; 17,07]	0,5720
PT Bluter-brechen	17	1 (5,9)	9	0 (0)	1,67 [0,07; 37,21]	1,73 [0,06; 46,77]	5,88 [-5,30; 17,07]	0,5720
PT: Teerstuhl	17	1 (5,9)	9	0 (0)	1,67 [0,07; 37,21]	1,73 [0,06; 46,77]	5,88 [-5,30; 17,07]	0,5720
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
SOC Gesamt	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 413]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
Pneumonitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen d: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) e: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test)								

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	Concizumab		Kontrolle		Concizumab vs. Kontrolle			
	N[b]	n[c] (%)	N[b]	n[c] (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI]	RR[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]
mSAS: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class								
Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Sicherheit, Tabellen 9, 11								

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse der „schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Moderate Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Es traten keine Ereignisse für den Endpunkt „moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ auf. Es zeigten sich demnach keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Milde Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-39: Ergebnisse für milde unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	Concizumab		Kontrolle		Concizumab vs. Kontrolle			
	N[b]	n[c] (%)	N[b]	n[c] (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI]	RD[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]
Milde unerwünschte Ereignisse	17	7 (41,2)	9	4 (44,4)	0,93 [0,37; 2,34]	0,88 [0,17; 4,47]	-3,27 [-43,28; 36,75]	0,8823
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
SOC Gesamt	17	2 (11,8)	9	4 (44,4)	0,26 [0,06; 1,18]	0,17 [0,02; 1,20]	-32,68 [-68,57; 3,22]	0,0647
PT: Acarodermatitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
PT: Nasopharyngitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
PT: Rhinitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
PT: Infektion der oberen Atemwege	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0,5 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
SOC Gesamt	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0,50 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	Concizumab		Kontrolle		Concizumab vs. Kontrolle			
	N[b]	n[c] (%)	N[b]	n[c] (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI]	RD[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]
PT: Thermische Verbrennung	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
SOC Gesamt	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0,50 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343
PT: Arthritis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen d: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) e: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test)								
mSAS: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relative Risiko; SOC: System Organ Class								
Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Sicherheit, Tabellen 21, 23								

Milde unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse der „milden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT" zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	Concizumab		Kontrolle		Concizumab vs. Kontrolle			
	N[b]	n[c] (%)	N[b]	n[c] (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI]	RD[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]
Schwere unerwünschte Ereignisse	17	1 (5,9)	9	1 (11,1)	0,53 [0,04; 7,50]	0,50 [0,03; 9,08]	-5,23 [-28,61; 18,15]	0,7343
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
SOC Gesamt	17	1 (5,9)	9	0 (0)	1,67 [0,07; 37,21]	1,73 [0,06; 46,77]	5,88 [-5,30; 17,07]	0,5720
PT Bluterbrechen	17	1 (5,9)	9	0 (0)	1,67 [0,07; 37,21]	1,73 [0,06; 46,77]	5,88 [-5,30; 17,07]	0,5720
PT: Teerstuhl	17	1 (5,9)	9	0 (0)	1,67 [0,07; 37,21]	1,73 [0,06; 46,77]	5,88 [-5,30; 17,07]	0,5720

Studie: Explorer7[a] Endpunkte	Concizumab		Kontrolle		Concizumab vs. Kontrolle			
	N[b]	n[c] (%)	N[b]	n[c] (%)	RR[d] [95 %-KI]	OR[d] [95 %-KI]	RD[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
SOC Gesamt	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 413]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733
Pneumonitis	17	0 (0)	9	1 (11,1)	0,19 [0,01; 4,13]	0,16 [0,01; 4,41]	-11,11 [-31,64; 9,42]	0,1733

a: Datenschnitt vom 27.12.2021
b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen)
e: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test)

mSAS: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relative Risiko; SOC: System Organ Class

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Sicherheit, Tabellen 27, 29

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse der „schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT" zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Explorer7 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Vergleichstherapie der Studie Explorer7 nicht der vom G-BA bestimmten zVT Emicizumab entspricht, werden die Ergebnisse für die HAwI-Population der Studie Explorer7, die Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung vergleicht, ausschließlich ergänzend dargestellt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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.

In der Studie Explorer7, die sowohl Patienten mit einer HAwI und HBwI umfasst, wurde folgende Subgruppen für die Analyse der behandelte Blutungsepisoden als a priori geplante Subgruppenanalysen präspezifiziert:

- Hämophilie-Typ (HAwI vs. HBwI)

Dabei konnten keine Hinweise auf Effektmodifikationen beobachtet werden. Die Auswertungen sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens wurden für das relevante Modul 4A nur Ergebnisse der Teilpopulation HAwI berücksichtigt. Für diese Teilpopulation wurde entsprechend der VerfO des G-BA folgende Subgruppen für die ergänzenden Analysen aller patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)
- Region basierend auf OECD-Mitgliedstaaten (OECD-Mitgliedsstaaten vs. OECD-Nichtmitgliedsstaaten)

Da eine HAwI aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbganges überwiegend Männer betrifft, entfielen Subgruppenanalysen zum Geschlecht.

Ebenfalls wurde überprüft, ob eine Subgruppenanalyse bezüglich der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab durchgeführt werden kann. Die relevanten Patientengruppen stellen „Patienten randomisiert vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab“ vs. „Patienten randomisiert nach Wiederaufnahme der der Behandlung mit Concizumab“ dar. Da prinzipiell nur der Zeitraum nach der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab einer Fachinformations-konformen Behandlung entspricht, ist nur diese Behandlungsperiode für die Nutzenbewertung relevant. Daher wird von einer Darstellung dieser Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier abgesehen.

Eine Einteilung der Krankheitsschwere anhand des Inhibitor-Titers ist medizinisch nicht sinnvoll, da Inhibitoren wiederum nur im Zusammenhang mit der Gabe von Faktor VIII-Präparaten auftreten. Darüber hinaus lagen für Patienten der Explorer7 nur historische Inhibitor-Titer vor,

sodass keine einheitliche Auswertung dieser Werte zu Studienbeginn vorhanden war. Dies beschränkt zusätzlich die Aussagekraft der Subgruppenanalyse.

Im Anhang 4-G werden ergänzend Subgruppenanalysen zu den historischen Inhibitor-Titern für das Merkmal „Krankheitsschwere anhand des Inhibitor-Titers“ gezeigt. Als Trennpunkt wurde dabei ein Inhibitor-Titer von 5 BE genutzt, da Patienten mit einem Titer < 5 BE als Low-Responder und Patienten mit einem Titer ≥ 5 BE als High-Responder bezeichnet werden.

Alle dargestellten Subgruppenanalysen basieren auf der primären Studienauswertung (Datenschnitt 27.12.2021), welche die Datenbasis für die ergänzend dargestellten Analysen dieses Dossiers liefert.

Die Matrix zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-32 dargestellt. In Tabelle 4-33 sind die p-Werte der Interaktionstests aller post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen gezeigt.

Wenn sich bei den post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen ein p-Wert für den Interaktionstest von < 0,05 ergab, wurden die Ergebnisse des betreffenden Endpunktes getrennte nach den Subgruppen in 4.3.1.3.2.2 detailliert berichtet. Subgruppenanalysen mit einem p-Wert ≥ 0,05 für den Interaktionstest finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-41: Matrix der durchgeführten post-hoc Subgruppenanalysen für Patienten mit einer HAwI

Studie: Explorer7 **Endpunkt**	**Alter**	**Region**
Mortalität		
Gesamtmortalität	○	○
Morbidität		
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden	○	○
Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden	○	○
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen	○	○
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen	○	○
PGI-C	○	○
PGI-S	○	○
PROMIS	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2	○	○
Haem-A-Qol	○	○
Hemo-TEM	○	○

Studie: Explorer7 **Endpunkt**	**Alter**	**Region**
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse	○	○
Moderate unerwünschte Ereignisse	○	○
Milde unerwünschte Ereignisse	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	○	○
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	○	○
○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse		
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; PGI-S: Patients Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2		

4.3.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-42 *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 4-42: Übersicht über die p-Werte der post-hoc durchgeführten Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie Explorer7

Studie: Explorer7 **Endpunkt**	**p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen**	
	Alter	**Region**
Mortalität		
Gesamtmortalität	n.d.	n.d.
Morbidität		
Anzahl behandelter Blutungen		
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden	0,3631	n.d.
Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden	0,9108	
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen	0,3752	
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen	0,0984	

Studie: Explorer7 **Endpunkt**	**p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen**	
	Alter	**Region**
Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden	0,7800	
Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit	NBB	
PGI-C		
PGI-C	n.d.	NBB
PGI-C		
PGI-S	n.d.	n.d.
PROMIS		
Schmerzintensität	0,1643	n.d.
Funktion der oberen Extremitäten	0,9392	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
allgemeine Gesundheits-wahrnehmung	0,5709	n.d.
psychisches Wohlbefinden	0,1255	
emotionale Rollenfunktion	0,6454	
körperliche Rollenfunktion	0,3678	
soziale Funktionsfähigkeit	0,1036	
Vitalität	0,7348	
Psychischer Summenscore	0,4356	
Physischer summenscore	0,1033	
körperliche Schmerzen	0,3855	
körperliche Funktions-fähigkeit	0,2469	
Haem-A-Qol		
Bewältigung	0,4221	n.d.
Wohlbefinden / Gefühle	0,2613	
Zukunft	0,6310	
Partnerschaft und Sexualität	0,1586	
Körperliche Gesundheit	0,5114	
Sport und Freizeit	0,6827	
Gesamtwert	0,0738	
Behandlung	0,5220	
Selbsteinschätzung	0,7731	
Arbeit und Schule	0,7007	
Familienplanung	-	
Hemo-TEM		

Studie: Explorer7 **Endpunkt**	**p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen**	
	Alter	**Region**
Gesamt	**0,0191**	n.d.
Schwierigkeiten mit der Injektion	**0,0019**	
Emotionale Auswirkungen	0,0710	
Beeinträchtigung des täglichen Lebens	**0,0088**	
Körperliche Auswirkungen	0,0863	
Behandlungsaufwand	0,288	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	0,5289	n.d.
Schwere unerwünschte Ereignisse	-	
Moderate unerwünschte Ereignisse	-	
Milde unerwünschte Ereignisse	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	-	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	-	
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; NBB: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Ereigniszahl nicht durchgeführt; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; PGI-S: Patients Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2		

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für post-hoc Subgruppenanalysen mit einem p-Wert < 0,05 für den Interaktionstest

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.

4.3.1.3.2.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Hemo-TEM: Gesamt

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit p < 0,05 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Hemo-TEM, Total) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	Concizumab			Kontrolle			Concizumab vs. Kontrolle	
	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	LS Mean Difference[d] [95 % - KI] p-Wert	Hedges‘ g[e] [95 % - KI]
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest[f]: p = 0,0191								
< 18 Jahre	10	8	-9,32 (3,96)	1	1	31,85 (11,57)	-41,17 [-44,16; -5,93] 0,0142	-3,27 [-5,84; -0,7]
≥ 18 Jahre	7	5	-25,11 (5,01)	8	3	2,04 (6,65)	-27,15 [-45,34; -8,97] 0,0073	-2,09 [-3,85; -0,33]

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Berechnet mittels ANCOVA adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und Baseline-Wert

e: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges’g

f: p-Wert des Interaktionsterms (Subgruppe*Behandlungsgruppe) der ANCOVA

mFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabelle 27

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erhoben anhand des Hemo-TEM zeigte sich für die Domäne „Total“ eine signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Sowohl für die Subgruppe < 18 Jahre als auch für die Subgruppe ≥ 18 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Concizumab (< 18 Jahre: LS Mean Difference [95 %-KI]: -41,17 [-44,16; -5,93]; p-Wert: 0,0142; ≥ 18 Jahre: LS Mean Difference [95 %-KI]: -27,15 [-45,34; -8,97]; p-Wert: 0,0073).

Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant bewertet werden.

Hemo-TEM: Schwierigkeiten mit der Injektion

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit p < 0,05 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Hemo-TEM, Schwierigkeiten mit der Injektion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	Concizumab			Kontrolle			Concizumab vs. Kontrolle	
	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	LS Mean Difference[d] [95 % - KI] p-Wert	Hedges‘ g[e] [95 % - KI]
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest[f]: p = 0,0019								
< 18 Jahre	10	8	-14,36 (3,01)	1	1	30,25 (8,91)	-44,61 [-65,37; -23,86] 0,0006	-4,66 [-7,65; -1,67]
≥ 18 Jahre	7	5	-33,64 (3,78)	8	3	3,41 (4,98)	-37,10 [-50,89; -23,32] 0,0001	-3,79 [-6,13; -1,44]

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Berechnet mittels ANCOVA adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und Baseline-Wert

e: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges’g

f: p-Wert des Interaktionsterms (Subgruppe*Behandlungsgruppe) der ANCOVA

mFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabelle 30

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erhoben anhand des Hemo-TEM zeigte sich für die Domäne „Ease of Use“ eine signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Sowohl für die Subgruppe < 18 Jahre als auch für die Subgruppe ≥ 18 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Concizumab (< 18 Jahre: LS Mean Difference [95 %-KI]: -44,61 [-65,37; -23,86]; p-Wert: 0,0006; ≥ 18 Jahre: LS Mean Difference [95 %-KI]: -37,10 [-50,89; -23,32]; p-Wert: 0,0001). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant bewertet werden.

Hemo-TEM: Beeinträchtigung des täglichen Lebens

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit p < 0,05 für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Hemo-TEM, Beeinträchtigung des täglichen Lebens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer7[a] Endpunkt	Concizumab			Kontrolle			Concizumab vs. Kontrolle	
	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	N[b]	n[c]	LS Mean[d] (SE)	LS Mean Difference[d] [95 % - KI] p-Wert	Hedges‘ g[e] [95 % - KI]
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest[f]: p = 0,0088								
< 18 Jahre	10	8	-14,14 (5,15)	1	1	57,38 (14,79)	-71,52 [-106,18; -36,87] 0,0008	-4,37 [-7,26; -1,47]
≥ 18 Jahre	7	5	-28,14 (6,63)	8	3	-0,71 (8,62)	-27,43 [-51,03; -3,83] 0,0266	-1,60 [-3,24; 0,03]

a: Datenschnitt vom 27.12.2021

b: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Berechnet mittels ANCOVA adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und Baseline-Wert

e: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges’g

f: p-Wert des Interaktionsterms (Subgruppe*Behandlungsgruppe) der ANCOVA

mFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

Quellen: Anhang 4-G, Abschnitt Endpunkte, Patientenberichtete Endpunkte – Ergebnistabellen, Tabelle 33

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erhoben anhand des Hemo-TEM zeigte sich zeigte sich für die Domäne „Interference“ eine signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Sowohl für die Subgruppe < 18 Jahre als auch für die Subgruppe ≥ 18 Jahre zeigte zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Concizumab (< 18 Jahre: LS Mean Difference [95 %-KI]: -71,52 [-106,18; -36,87]; p-Wert: 0,0008; ≥ 18 Jahre: LS Mean Difference [95 %-KI]: -27,43 [-51,03; -3,83]; p-Wert: 0,0266). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant bewertet werden.

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*

4.3.2.1.1.1 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 4-46: 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
Explorer4	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Studienarm 1 Concizumab Studienarm 2 Eptacog alfa on-demand
Explorer7	ja	ja	laufend	24 Wochen (Studienarm 1), 32 Wochen (Studienarme 2, 3, 4)	Studienarm 1 Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten Studienarm 2 Concizumab Studienarm 3 (nicht randomisiert) Concizumab Studienarm 4 (nicht randomisiert) Concizumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand vom 19.02.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Explorer4	E2: Die Behandlung mit Concizumab erfolgte nicht gemäß Fachinformation, da die Dosierung von Concizumabvon der Fachinformation abweicht (Als erste Dosis wird eine Aufsättigungsdosis von 0,5 mg/kg statt 1 mg/kg verabreicht, gefolgt von 0,15 mg/kg [mit potenzieller schrittweiser Dosiseskalation auf 0,25 mg/kg] statt 0,20 mg/kg bis zur Festlegung einer individuellen Erhaltungsdosis basierend auf dem Plasmaspiegel von Concizumab vier Wochen nach Behandlungsbeginn)
Explorer7	E3: Die Behandlung im Vergleichsarm erfolgte nicht mit Emicizumab

Die RCT Explorer7 kommt grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Emicizumab über den Brückenkomparator „Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten“ infrage.

4.3.2.1.1.2 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.

Teil 1: zu bewertendes Arzneimittel Concizumab

Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 19.02.2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A2, Teil 1 dargestellten

Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 124 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) ohne Einschränkung der Vergleichstherapie (Ausschlusskriteriums A3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 30 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (Anhang 4-C). In Abbildung 4-4 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche konnten 2 für die Nutzenbewertung geeignete Publikationen (2 Vollpublikationen [43, 44]) zur pivotalen RCT Explorer7 identifiziert werden.

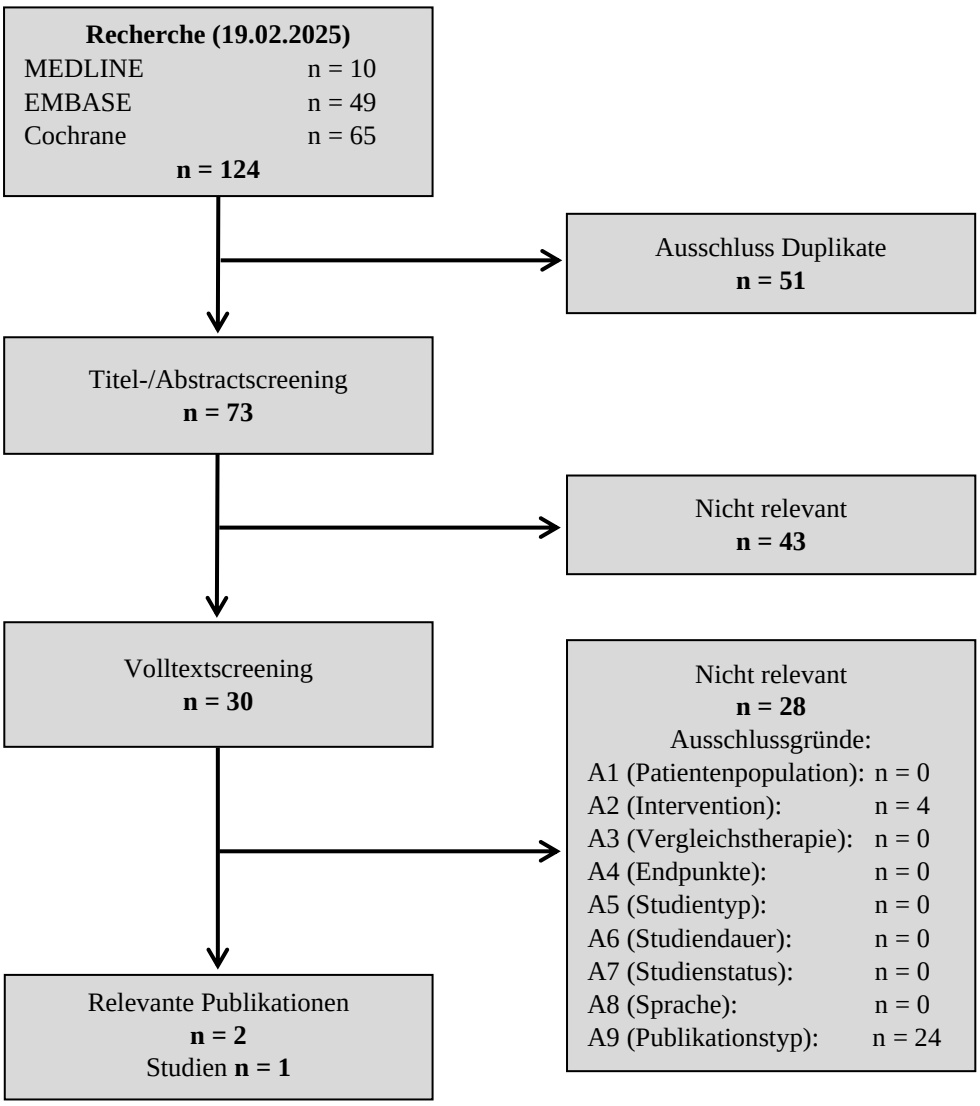


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche, Teil 1: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab

Teil 2: zweckmäßige Vergleichstherapie Emicizumab

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien zur Vergleichstherapie Emicizumab wurde zuletzt am 19.02.2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A2 Teil 2 dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 225 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die Vergleichstherapie in der Studie musste dabei „Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten“ abbilden, die Vergleichstherapie in Explorer7, damit die Studie für eine adjustierten indirekten Vergleich mit Concizumab über den Brückenkomparator „Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten“ infrage kommt. Anschließend wurden 21 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-5 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche konnten 6 relevante Publikationen (4 Vollpublikationen [53-57] sowie 2 Registereinträge [58, 59] mit Studienergebnissen) zur RCT HAVEN 1 (Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) identifiziert werden

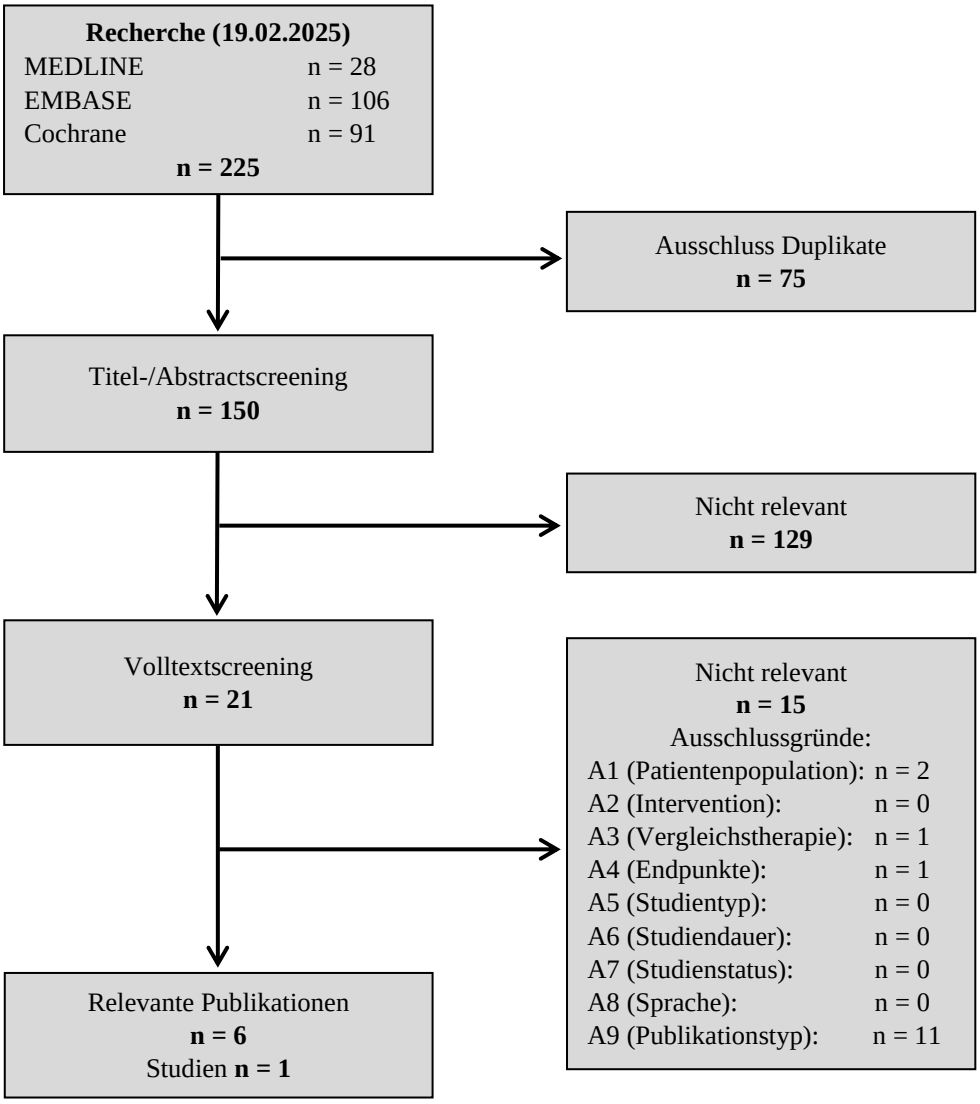


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche, Teil 2: Studien mit der zVT Emicizumab

4.3.2.1.1.3 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 4-7) 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 4-48: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

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)**
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab				
Explorer7	Clinicaltrials.gov NCT04083781 [45] EU-CTR 2018-004889-34 [46] CTIS 2023-506832-33-00 [47] WHO-ICTRP EUCTR2018-004889-34-DK [48] JPRN-jRCT2080224957 [49] NCT04083781 [50]	ja	nein	abgeschlossen
RCT mit der zVT Emicizumab				
Haven 1	Clinicaltrials.gov NCT02622321 [60] EU-CTR 2015-002866-21 [61] WHO-ICTRP JPRN-jRCT2080222987 [62] EUCTR2015-002866-21-DE [63]	nein	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-CTR: European Union-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organisation				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Tabelle 4-48 bildet den Stand der Studienregister am 19.02.2025 ab.

Teil 1: zu bewertendes Arzneimittel Concizumab

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B2, Teil 1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 57 Registereinträge identifiziert. Die Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) ohne Einschränkung der Vergleichstherapie (Ausschlusskriterium A3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Dabei konnte die RCT Explorer7 in jedem Studienregister identifiziert werden (jeweils 1 Treffer in Cliniclatrials.gov, EU-CTR und CITS; 3 Treffer in WHO-ICTRP).

Nach Identifikation der Studie Explorer7 wurde in den Suchportalen „*Clinical Data*“ der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen gesucht. Dabei konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

Teil 2: zweckmäßige Vergleichstherapie Emicizumab

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.2, Teil 2 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 171 Registereinträge identifiziert. Die Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (4.2.2, Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Dabei konnte die RCT HAVEN 1 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHOC-ICTRP identifiziert werden (jeweils 1 Treffer in Cliniclatrials.gov und EU-CTR; 2 Treffer in WHO-ICTRP).

Nach Identifikation der RCT HAVEN 1 wurde in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen gesucht. Dabei konnten in der Datenbank AMIS ein Ergebnisberichte klinischer Prüfungen zur Studie HAVEN 1 identifiziert werden:

Ergebnisberichte klinischer Prüfungen: 2015-002866-21 [64]

4.3.2.1.1.4 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 4-7) 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 4-49: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

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)**
HAVEN 1	Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348 Modul 4 [42] Beschlusstext [14] Tragende Gründe zum Beschluss [65]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Tabelle 4-49 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 19.02.2025 ab.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

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 0) 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 4-50: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel/RCT für indirekte Vergleiche

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])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab						
Explorer7	ja	ja	nein	ja [2]	ja [45-50]	ja [43, 44]
RCT mit der zVT Emicizumab						
HAVEN 1	nein	nein	ja	nein	ja [60-63]	ja [16-20]

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.

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.***

4.3.2.1.2.1 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

Die in Tabelle 4-51 dargestellten Informationen zu Design, Methodik und Verlauf der selektierten Studie Explorer7 basieren auf dem zugehörigen Studienbericht [2]. Für die Studie HAVEN 1 basieren die Informationen auf der Darstellung der Studie im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Emicizumab (Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348) mit Beschluss vom 20.09.2018 in der Indikation HAwI [42, 66].

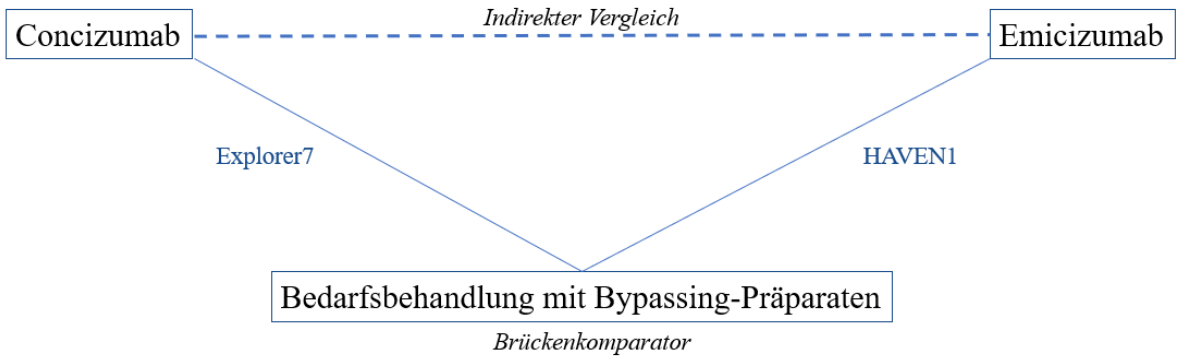


Abbildung 4-6: Eingeschlossene Studien für den indirekten Vergleich einer Routineprophylaxe mit Concizumab (Explorer7) gegenüber einer Routineprophylaxe mit Emicizumab (HAVEN 1) über den Brückenkomparator Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.

Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Explorer7 (NN7415-4311)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B jeglichen Schweregrades mit dokumentierten Inhibitor-Titer (≥ 0,6 BU) und Körpergewicht > 25 kg **Randomisierungs-kriterien (für Arm 1 und Arm 2):** • Bedarfsbehandlung und ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen vor dem Screening oder • Bedarfsbehandlung und ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening oder • Patienten mit Bedarfsbehandlung aus Studie NN7415-4322 (Explorer6)[a]	**Interventionen in der Studie** **Randomisierte Arme:** • **Arm 1 (Kontrolle):** Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (N = 19) • **Arm 2 (Concizumab):** Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 33) **Nicht randomisierte Arme:** • **Arm 3:** Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 21) • **Arm 4:** Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 60) **Für das vorliegende Modul relevante Interventionen:**	**Studienphasen** **Screening:** innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung **Hauptphase:** • Arm 1: 24 Wochen • Arm 2: 32 Wochen • Arm 3: 32 Wochen • Arm 4: 32 Wochen **Extensionsphase:** • Arm 1: 136 Wochen • Arm 2: 128 Wochen • Arm 3: 128 Wochen • Arm 4: 128 Wochen **Nachbeobachtung:** Follow-up von 7	**13 Länder:** Kroatien, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Malaysia, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Korea, Ukraine, USA **Studienbeginn:** 11/2019 **Datenschnitte:** primäre Analyse: 27.12.2021 Woche 56: 13.06.2022 Ende der Extensionsphase: noch ausstehend **Geplantes Studienende:** 12/2025	**Primär:** • Anzahl behandelte spontane und traumatische Blutungen für • Arm 1 von Randomisierung bis zum Start der Concizumab-Behandlung (mind. 24 Wochen) • Arm 2 vom Start des neuen Concizumab Dosierungsschemas bis zum primären Analyse cut-off (mind. 32 Wochen) **Sekundär:** • Behandelte spontane Blutungen • Behandelte spontane und traumatische Gelenkblutungen • Behandelte spontane und traumatische

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Relevante Analysepopulation von Arm 1 (Kontrolle) • Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten N = 19 mit o HAwI = 9 o HBwI = 10 **Relevante Analysepopulation von Arm 2 (Concizumab):** Routineprophylaxe mit Concizumab N = 29 mit o HAwI N = 17 o HBwI N = 12	Wochen nach Ende der Concizumab-Behandlung **<u>Datenschnitte</u>** **Datenschnitt primäre Analyse** (27.12.2021) Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in Arm 1 Visite 9/9a abgeschlossen haben und alle Patienten in Arm 2 Visite 10a abgeschlossen haben **Datenschnitt Woche 56** (13.06.2022) Alle Patienten aus Arm 2, Arm 3 und Arm 4 haben Visite 13a abgeschlossen **Ende der Extensionsphase** Noch nicht erreicht		Zielgelenksblutungen • SF-36v2 körperlicher Schmerz und Funktionsfähigkeit • UE • PK und PD **Exploratorisch:** • Patientenpräferenz durch den H-PPQ-Fragebogen • Hemo-TEM • PROMIS Short Form v2.0 – Upper Extremity 7a und Numeric Rating Scale v.1.0 – Pain Intensity 1a • Haem-A-QoL Gesamtscore und körperliche Auswirkungen • Zeit, die täglich mit moderater bis intensiver körperlicher Aktivität verbracht wird

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HAVEN 1 (BH29884)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A (alle Schweregrade) mit FVIII-Inhibitoren und hohem Inhibitor-Titer (≥ 5 BU) in der Krankheitsgeschichte **Randomisierungskriterien für Arm 1 und Arm 2:** • ≥ 6 Blutungsepisoden innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening bei Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung • ≥ 2 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening bei Patienten mit vorheriger Routineprophylaxe	**Randomisierte Arme:** **Arm A (Intervention):** Routineprophylaxe mit Emicizumab (N = 35) **Arm B (Kontrolle):** Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (N = 18) **Nicht randomisierte Arme:** **Arm C:** Routineprophylaxe mit Emicizumab (N = 49) **Arm D:** Routineprophylaxe mit Emicizumab (N = 7)	**Screening:** innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung **Behandlung (RCT-Teil):** 6 Monate (danach Möglichkeit die Routine-prophylaxe mit Emicizumab fortzuführen) **Beobachtung:** Safety Follow-up 24 Wochen nach Ende der Emicizumab- Behandlung	**43 Studienzentren in 14 Ländern:** Australien, Costa Rica, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Italien, Japan, Neuseeland, Polen, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, USA **Studienbeginn:** 11/2015 **1. Datenschnitt:** 10/2016 (Analyse primärer Endpunkt nach 6 Monaten [RCT-Teil]) **2. Datenschnitt:** 09/2017 **Geplantes Studienende:** 12/2020	**Primär:** • ABR (behandelte Blutungen) **Sekundär:** • Blutungsraten (verschiedene Operationalisierungen) • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE

a: Die Explorer6 ist eine prospektive, multi-nationale, nicht-interventionelle Studie. Eingeschlossen wurden unter anderem Patienten mit kongenitaler Hämophilie und Hemmkörpern. Einschlusskriterien für Inhibitor-Patienten mit Bedarfsbehandlung: ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen oder ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening

ABR: Annualisierte Blutungsrate; BU: Bethesda-Einheiten; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: [2, 42, 51]

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Prophylaxe (Intervention/Vergleichstherapie)	Bedarfsbehandlung (Brückenkomparator)	Vorbehandlung
Intervention vs. Brückenkomparator			
Explorer7 (NN7415-4311)	Concizumab, 40 mg/ml Pen-Injektor oder 100 mg/ml Pen-Injektor, subkutane Anwendung einmal täglich für 32 Wochen in der Hauptphase (bestehend aus initialer Behandlung, gefolgt von Dosisanpassung und Erhaltungstherapie) und für 128 Wochen in der Extensionsphase **Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie Explorer7** Die Behandlung mit Concizumab wurde von März bis August 2020 unterbrochen. Patienten im Arm 2 erhielten während der Pause die verfügbare Standardbehandlung. Nach der Behandlungspause wurde die Studie mit einem angepassten Dosierungsschema fortgesetzt. Patienten, die bereits vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen worden waren und in der Studie verblieben, mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen. Im Folgenden wird nur das Fachinformations-konforme Behandlungsschema nach Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung beschrieben: **Hauptphase** • 1. Behandlungstag: 1,0 mg/kg KG Concizumab (Loading Dose) • Ab dem 2. Behandlungstag: 0,20 mg/kg KG Concizumab einmal täglich für 5-8 Wochen. Nach 4 Wochen wird eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab durchgeführt, anhand	Bedarfsbehandlung **Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie Explorer7** Die Behandlung mit Concizumab wurde von März bis August 2020 unterbrochen. Währenddessen erhielten Patienten in Arm 1 unverändert ihre Bedarfsbehandlung und setzten diese auch mit Wiederaufnahme der Studie fort. **Hauptphase** Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, die der Patient bereits vor Studieneinschluss erhalten hat, über einen Zeitraum von 24 Wochen. **Extensionsphase** Probanden inArm 1 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden und für 136 Wochen eine Concizumab-Prophylaxe erhalten. • 1. Behandlungstag: 1,0 mg/kg KG Concizumab (Loading Dose) • Ab dem 2. Behandlungstag: 0,20 mg/kg KG Conci-	**Vorbehandlung** • Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten war erlaubt • Die Behandlung mit Emicizumab innerhalb von 180 Tagen vor dem Screening war untersagt **Begleittherapie** Jedes Medikament, das der Patient neben Concizumab zum Zeitpunkt des ersten Besuchs eingenommen oder während der Studie erhalten hat, musste zusammen mit folgenden Informationen erfasst werden: Handelsname oder generischer Name, Indikation, Verabreichungsdaten einschließlich Start- und Enddaten oder Fortsetzung. Änderungen der Begleitmedikation mussten bei jedem Besuch erfasst werden. Folgende Begleitmedikation wurde untersagt: • Heparin, abgesehen von der Versiegelung zentraler Venenzugänge gemäß örtlicher Praxis • Vitamin-K-Antagonisten • Direkte orale Antikoagulanzien • Emicizumab • Antifibrinolytika, außer bei lokaler/topischer Anwendung. Die Verabreichung

Studie	Prophylaxe (Intervention/Vergleichstherapie)	Bedarfsbehandlung (Brückenkomparator)	Vorbehandlung
	dessen die Behandlungsdosis für die Erhaltungstherapie festgelegt wird • Erhaltungsdosis: einmal täglich Concizumab für mindestens 24 Wochen bis zum Ende der Hauptphase (Woche 32 nach dem 1. Behandlungstag) in Abhängigkeit von der Concizumab-Plasmakonzentration: ○ < 200 ng/ml à 0,25 mg/kg KG ○ 200 – 4000 ng/ml à 0,20 mg/kg KG **> 4000 ng/ml à 0,15 mg/kg KG.** **Extensionsphase** Einmal täglich Concizumab für 128 Wochen unter Fortführung der Erhaltungsdosis aus der Hauptphase der Studie.	zumab einmal täglich für 5-8 Wochen. Nach 4 Wochen wird eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab durchgeführt, anhand dessen die Behandlungsdosis für die Erhaltungstherapie festgelegt wird • Erhaltungsdosis: einmal täglich Concizumab bis zum Ende der Extensionsphase (Woche 136 nach dem 1. Behandlungstag) in Abhängigkeit von der Concizumab-Plasmakonzentration: ○ < 200 ng/ml à 0,25 mg/kg KG ○ 200 – 4000 ng/ml à 0,20 mg/kg KG ○ > 4000 ng/ml à 0,15 mg/kg KG.	einzelner systemischer Dosen war nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung erlaubt. **Behandlung von Blutungen** Milde und moderate Durchbruchblutungen wurden anhand einer Behandlungsrichtlinie mit Bypassing-Präparaten behandelt. Schwere Durchbruchsblutungen sollten patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes behandelt werden.
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator			
HAVEN 1 (BH29884)	Emicizumab: Startdosis von 3 mg/kg pro Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg pro Woche subkutan	Keine Prophylaxe: Keine Prophylaxe aber weiterführende Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
PPX: Prophylaxe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Quelle: [2, 42, 51]			

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Explorer7 [a] - Concizumab		HAVEN 1 - Emicizumab	
	Arm 1 (Kontrolle) N = 9	Arm 2 (Concizumab) N = 17	Arm B (Kontrolle) N = 18	Arm A (Emicizumab) N = 35
Geschlecht, n (%)				
Männlich	9 (100)	17 (100)	18 (100)	35 (100)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	42,3 (18,5)	25,9 (16,9)	37,2 (13,7)	35,8 (13,9)
Median	43,0	17,0	35,5	38,0
Min; Max	15,0; 67,0	12,0; 61,0	13; 65	12; 68
Gewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	73,4 (18,9)	60,7 (13,3)	81,64 (23,61)	75,86 (18,31)
Median	69	61,1	79,45	72
Min; Max	44,1; 107,0	39,3; 84,5	55,9; 156,3	51,1; 131,2
BMI				
Mittelwert (SD)	24,2 (5,5)	22,1 (4,2)	-	-
Median	25,1	21,7	-	-
Min; Max	16,3; 33,9	15,8; 32,5	-	-
Region, n (%)				
Asiatisch	2 (22,2)	9 (52,9)	3 (16,7)	10 (28,6)
Schwarz/Afroamerikanisch	0	3 (17,6)	4 (22,2)	4 (11,4)
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	0	0	1 (5,6)	0
Kaukasisch	6 (66,7)	5 (29,4)	10 (55,6)	21 (60,0)
Andere	1 (11,1)	0	0	0

Studie	Explorer7 [a] - Concizumab		HAVEN 1 - Emicizumab	
	Arm 1 (Kontrolle) N = 9	Arm 2 (Concizumab) N = 17	Arm B (Kontrolle) N = 18	Arm A (Emicizumab) N = 35
Schweregrad der Hämophilie, n (%)				
Mild	-	-	0	2 (5,7)
Mittelschwer	-	-	0	2 (5,7)
Schwer	-	-	18 (100,0)	31 (88,6)
Inhibitor-Test Ergebnisse, n (%)				
< 5 BU	7 (36,8)	14 (48,3)	0 (0)	0 (0)
≥ 5 BU	10 (52,6)	13 (44,8)	16 (88,9)	32 (91,4)
Unbekannt	2 (10,5)	2 (6,9)	2 (11,1)	3 (8,6)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, n (%)				
Mittelwert (SD)	-	-	16,3 (13,6)	15,7 (12,3)
< 9	3 (33,3)	4 (23,5)	5 (27,8)	11 (31,4)
≥ 9	6 (66,7)	13(76,5)	13 (72,2)	24 (68,6)
Zielgelenke vor Studieneintritt, n (%)				
Kein Zielgelenk	6 (66,7)	11 (64,7)	5 (27,8)	10 (28,6)
Zielgelenk (jeglicher Art)	3 (33,3)	6 (35,3)	13 (72,2)	25 (71,4)
1 Gelenk	0 (0,0)	3 (17,6)	3 (23,1)	7 (28,0)
> 1 Gelenk	3 (33,3)	3 (17,6)	10 (76,9)	18 (72,0)
Zeit seit der Faktor-VIII-Inhibitor-Diagnose (Monate), n (%)				
Mittelwert (SD)	-	-	306 (184)	277 (165)
< 24 Monate	-	-	0 (0)	3 (8,8)
24 bis < 48 Monate	-	-	0 (0)	0 (0)
48 bis < 72 Monate	-	-	3 (17,6)	1 (2,9)

Studie	Explorer7 [a] - Concizumab		HAVEN 1 - Emicizumab	
	Arm 1 (Kontrolle) N = 9	Arm 2 (Concizumab) N = 17	Arm B (Kontrolle) N = 18	Arm A (Emicizumab) N = 35
≥ 72 Monate	-	-	14 (82,4)	30 (88,2)
Frühere ITI-Behandlung, n (%)				
ja	-	-	7 (38,9)	14 (40,0)
nein	-	-	11 (61,1)	21 (60,0)
a: Für die Explorer7 wurden die Charakteristika der Teilpopulation mit HAwI dargestellt. -: Keine Angaben in den herangezogenen Quellen; ABR: Annualisierte Blutungsrate; BMI: Body Mass Index; BU: Bethesda-Einheiten; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; ITI: Immuntoleranzinduktion; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte Ereignisse				
Quelle: Anhang 4-G: Abschnitt Studienpopulation; [2, 42, 66]				

Tabelle 4-54: Jährliche Blutungsrate (ABR): Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Explorer7 [a] - Concizumab		HAVEN 1 – Emicizumab	
	Arm 1 (Kontrolle) N = 9	Arm 2 (Concizumab) N = 17	Arm B (Kontrolle) N = 18	Arm A (Emicizumab) N = 35
Blutungsraten, Mittelwert [Min; Max]				
Behandelte spontane und traumatische Blutungsepisoden	18,3 [10,18; 32,87]	1,6 [0,89; 2,83]	26,2 [17,17; 38,37]	3,5 [0,83; 9,46]
Behandelte Spontanblutungsepisoden	13,7 [7,43;25,15]	0,8 [0,39;1,59]	-	-
Behandelte spontane und traumatische Gelenkblutungsepisoden	15,8 [7,32;34,05]	1,5 [0,75;2,92]	8,1 [3,55; 15,95]	1,0 [0,03; 5,57]
Alle behandelten und unbehandelten spontanen und traumatischen Blutungsepisoden	20,0 [9,61;41,58]	4,8 [2,81;8,33]	30,8 [20,89; 43,76]	6,3 [2,37; 13,45]
Zielgelenkblutungen	0,0 [0,00; I]	0,0 [0,00; I]	6,2 [2,32; 13,34]	0,4 [0,00; 4,48]

Studie	**Explorer7 [a] - Concizumab**		**HAVEN 1 – Emicizumab**	
	Arm 1 (Kontrolle) N = 9	**Arm 2 (Concizumab) N = 17**	**Arm B (Kontrolle) N = 18**	**Arm A (Emicizumab) N = 35**
a: Für die Explorer7 wurden die Ergebnisse der Teilpopulation mit HAwI dargestellt. -: Keine Angaben in den herangezogenen Quellen; ABR: Annualisierte Blutungsrate; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; I: Infinity				
Quelle: [2, 42, 66]				

Explorer7

Die Zulassungsstudie Explorer7, welche für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wird, wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfänglich beschrieben. Von einer erneuten Darstellung wird an dieser Stelle abgesehen.

HAVEN 1

Studiendesign

Die Studie HAVEN 1 (BH29884) ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit einer Prophylaxe mit Emicizumab bezüglich Wirksamkeit, sowie die Untersuchung von Verträglichkeit und Pharmakokinetik im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Inhibitoren (HAwI), die zuvor eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten erhalten hatten, wurden im Verhältnis 2:1 in einen von zwei Studienarmen randomisiert: Emicizumab-Prophylaxe (Arm A: Emicizumab) oder keine Prophylaxe (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten; Arm B: Kontrolle). Stratifizierungsfaktor war die Anzahl an Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (< 9 oder ≥ 9 Blutungen).

Außerdem umfasst die Studie zwei weitere nicht-randomisierte Arme in welchen Patienten eine prophylaktische Emicizumab-Behandlung erhielten (Arm C und Arm D). Beide Arme waren für den indirekten Vergleich nicht von Relevanz.

Die Studienlaufzeit beträgt ungefähr 108 Wochen; der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde nach 24 Wochen erhoben. Das Studienende ist erreicht, sobald der letzte Patient die letzte Studienvisite abgeschlossen hat.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A jeglichen Schweregrades und einem dokumentierten hohen Inhibitor-Titer (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte. Bei Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung mussten mindestens 6 Blutungsepisoden, bei Patienten mit vorheriger Routineprophylaxe (nicht-randomisierte Arme) mindestens 2 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening aufgetreten sein.

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung wurden die Patienten für den randomisierten Vergleich der Arme A und B episodisch, d. h. beim Auftreten einer Blutung, mit Bypassing-Präparaten behandelt.

Intervention

Patienten im Emicizumab-Arm (Arm A) erhielten eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab, bestehend aus einer wöchentlichen Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis) für die verbleibende Studienlaufzeit. Emicizumab wurde als subkutane In-

jektion je nach Wunsch des Patienten in Bauch, Oberarm oder Oberschenkel verabreicht. Patienten im Kontrollarm (Arm B) erhielten keine Prophylaxe (für die ersten 24 Wochen), sondern führten ihre Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten fort.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die ABR behandelter Blutungen. Eine Blutung wurde als behandelte Blutung betrachtet, wenn diese direkt im Anschluss (d. h. ohne Zwischenblutung) mit einer hämostaseologischen Therapie/Medikation behandelt wurde, unabhängig von der Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung.

Sekundäre Endpunkte umfassten die ABR in verschiedenen Operationalisierungen, Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Vergleichbarkeit der Studien

Voraussetzung zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen adäquaten Brückenkomparator ist gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [41] eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Diese Voraussetzung ist zwischen den Studien HAVEN 1 und Explorer7 (Teilpopulation der Patienten mit HAwI) nicht gegeben.

Als Brückenkomparator wird für den angestrebten indirekten Vergleich die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten betrachtet, die in den eingeschlossenen Studien HAVEN 1 und Explore7 jeweils im Kontroll-Arm abgebildet wurde (siehe Abbildung 4-6).

Jedoch ist festzustellen, dass die Studienpopulationen der HAVEN 1 und Explorer7 relevante Unterschiede bezüglich Charakteristika aufweisen, die sich auf die Beschreibung der HAwI zu Baseline beziehen (Tabelle 4-53). So wurden in die HAVEN 1 aufgrund der Studieneinschlusskriterien keinen Patienten mit einem dokumentierten Inhibitor-Titer < 5 BE eingeschlossen, während 36,8 % der Patienten im Kontroll-Arm und 48,3 % Patienten im Concizumab-Arm in der Explorer7 einen Inhibitor-Titer < 5 BE zeigten. Ebenfalls zeigen sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Zahl der Zielgelenke (ein Gelenk, bei dem es wiederholt zu Blutungen kommt) vor Studieneintritt. In der HAVEN 1 hatte sowohl im Kontroll- als auch im Emicizumab-Arm mehr als zwei Drittel der Patienten (72,2 % im Kontrollarm; 71,4 % im Emicizumab-Arm) mindestens ein Zielgelenk jeglicher Art, während in der Explorer7 nur knapp ein Drittel aller Patienten mindestens eine Zielgelenk jeglicher Art aufwies (33,3 % im Kontrollarm; 35,3 % im Concizumab-Arm). Betrachtet man zusätzlich die Anzahl der betroffenen Zielgelenke, so stellt man auch hier beträchtliche Unterschiede zwischen den Studienpopulationen fest. In der HAVEN 1 hatte ein deutlich größerer Anteil an Patienten (76,9 % im Kontroll-Arm; 72,0 % im Emicizumab-Arm) mehr als ein betroffenes Zielgelenk vor Studieneintritt als in der Explorer7 (33,3 % im Kontroll-Arm; 17,6 % im Concizumab-Arm).

Zusätzlich zu den bisher gezeigten Unterschieden, die sich direkt auf die Erkrankung beziehen, zeigt sich auch ein deutlicher Altersunterschied beim Vergleich der Studienpopulationen. Während die Patienten in der HAVEN 1 im Mittel 37,2 Jahre (Kontroll-Arm) bzw. 35,8 Jahre (Emicizumab-Arm) alt sind, sind die Patienten im Kontroll-Arm der Explorer7 im Vergleich älter

(Mittelwert: 42,3 Jahre) und im Concizumab-Arm deutlich jünger (Mittelwert: 25,9 Jahre). Außerdem kann auch ein Unterschied bezüglich des durchschnittlichen Gewichts der Studienpopulationen beobachtet werden. Patienten in der Explorer7 (Kontroll-Arm: 73,4 kg; Concizumab-Arm: 60,7 kg) sind vergleichsweise leichter als Patienten in der HAVEN 1 (Kontroll-Arm: 81,64 kg; Emicizumab-Arm: 75,86 kg).

Des Weiteren zeigen sich beim Vergleich der jährlichen Blutungsraten (ABR) im Kontroll-Arm zwischen den Studien Unterschiede (

Tabelle 4-54). So sind im Endpunkt „behandelte spontane und traumatische Blutungsepisoden“ im Kontrollarm der Studie HAVEN 1 im Mittel mehr Blutungen aufgetreten als im Kontrollarm der Explorer7 (26,2 versus 18,3). Im Endpunkt „behandelte spontane und traumatische Gelenkblutungsepisoden“ zeigen sich in der Explorer7 im Mittel nahezu doppelt so viele Blutungsepisoden wie in der Studie HAVEN 1 (15,8 versus 8,1). Betrachtet man „alle behandelten und unbehandelten spontanen und traumatischen Blutungsepisoden“ zusammen, so ist zu erkennen, dass sich im Mittel deutlich mehr Blutungen im Kontroll-Arm der Studie HAVEN 1 als in der Explorer7 (30,8 versus 20,0) ereignen. Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass Patienten in der HAVEN 1 ein allgemein höheres Basisrisiko für das Erleiden von Blutungen aufweisen im Vergleich zu den Patienten mit einer HAwI in der Explorer7.

Insgesamt zeigt sich, dass die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien Explorer7 und HAVEN 1 für einen adjustierten indirekten Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht hinreichend ähnlich sind. Die Forderung einer ausreichenden Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien entsprechend der allgemeinen Methoden des IQWiG [41] kann nicht erfüllt werden. Daher wird aus formalen Gründen kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichstherapie 1>**	**<Vergleichstherapie 2>**	**<Vergleichstherapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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).

Tabelle 4-60: Studienpool – RCT indirekter Vergleich

Studie	Verfügbare Quellen
Explorer7 (NN7415-4311)	Klinischer Studienbericht: [1] Registereinträge: [2-7] Publikation und sonstige Quellen: [8, 9]
Haven 1	Ergebnisberichte klinischer Prüfungen: [10] Registereinträge: [11-14] Publikation und sonstige Quellen: [15-17] Studien auf der Internetseite des G-BA: [18-20]

Referenzliste zu Tabelle 4-60

1. Novo Nordisk, Clinical Trial Report, Trial ID: NN7415-4311, Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors, Trial Phase: 3a. 2022.

2. clinicaltrials.gov. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083781.

3. Euctr. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34.

4. CTIS. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2023 [Zugriff am: 03.02.2023]; Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506832-33-00.

5. WHO-ICTRP (Euctr). Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34.

6. WHO-ICTRP (JRCT). Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224957.

7. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04083781.

8. Matsushita, T., et al., Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. New England journal of medicine, 2023. 389(9): p. 783-794.

9. Tran, H., et al., Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 2024. 8(4): p. 102476.

10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Report according to § 42b (1 and 2) German Drug Law: BH29884 2021 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673959-3-0-BAF14C-20211104172150.pdf.

11. WHO-ICTRP (Euctr). A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic EMICIZUMAB versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients with Inhibitors. 2015 [Zugriff am: 27.04.2023]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21.

12. clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors. 2015 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321.

13. Euctr. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients. 2016 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21.

14. WHO-ICTRP (JPRN). Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors. 2015 [Zugriff am: 27.04.2023]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041.

15. Oldenburg, J., et al., The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. Haemophilia, 2019. 25(1): p. 33-44.

16. Oldenburg, J., et al., Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. New England journal of medicine, 2017. 377(9): p. 809-818.

17. Callaghan, M.U., et al., Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood, 2021. 137(16): p. 2231-2242.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesauschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab. 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3478/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_BAnz.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesauschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_TrG.pdf.

20. Roche Pharma AG. Modul 4 Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2363/2018-03-27_Modul4A_Emicizumab.pdf.

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 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten

aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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.

Im Anwendungsgebiet lagen für den Nachweis des Zusatznutzens keine Studien vor, die zu einem direkten oder indirekten Vergleich zur vom G-BA bestimmten zVT und somit zur Bewertung des Zusatznutzens entsprechend §5 Abs. 3 AM-NutzenV herangezogen werden können.

Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für Patienten mir HAwI ergänzend die Studie Explorer7 dargestellt, die die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleicht.

Für das vorliegende Modul 4A ist nur die Teilpopulation HAwI relevant.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Concizumab ist mit der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits bestätigt. Für Concizumab liegen keine Studien im Anwendungsgebiet vor, die zu einem direkten oder indirektem Vergleich zur zVT und somit zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für Patienten mit HAwI ergänzend die Studie Explorer7 dargestellt, die die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleicht. Die Studie Explorer7 beinhaltet Analysen patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Die Studie Explorer7 schließt neben Patienten mit HAwI ebenfalls Patienten mit HBwI ein. Für das vorliegende Dossier ist lediglich die Teilpopulation der Patienten mit HAwI relevant. Die Ergebnisse für die Patienten mit HAwI werden in Tabelle 4-67 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Studie Explorer7 für die relevante Population der Patienten mit HAwI

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Nutzendimension Mortalität	
Gesamtmortalität[b]	RR[c]: 0,19 [0,01; 4,13]; 0,1733[d]
Nutzendimension Morbidität	
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden[e]	ABR-Ratio[e]: 0,09 [0,004; 0,18]; < 0,0001[f]
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden[e]	ABR-Ratio[e]: 0,06 [0,03; 0,13]; < 0,0001[f]
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen[e]	ABR-Ratio[e]: 0,10 [0,04; 0,24]; < 0,0001[f]
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen[e]	ABR-Ratio[e]: 0,04 [0,00; 0,59]; 0,0185[f]
Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden[e]	ABR-Ratio[e]: 0,25 [0,11; 0,58]; 0,0013[f]
Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit	OR: NBB
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C[e])	RR[b]: 15,00 [0,99; 226,51]; 0,0002[d]

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, **p-Wert**
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-S[e])	RR[b]: 4,24 [0,62; 28,76]; 0,0800[d]
Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)	
Schmerzintensität[e]	Hedges‘ g[g]: -0,78 [-1,82; 0,25] 0,1321
Funktion der oberen Extremitäten[e]	Hedges‘ g[g] : 0.55 [-0.40; 1.50] 0,2500
Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	
Physischer Summenscore[e]	Hedges‘ g[g]: 0,67 [-0,34; 1,69] 0,2174
Körperliche Funktionsfähigkeit[e]	Hedges‘ g[g]: 0,42 [-0,58; 1,43] 0,4104
Körperliche Rollenfunktion[e]	Hedges‘ g[g]: 0,90 [-0,14; 1,93] 0,1032
Körperliche Schmerzen[e]	Hedges‘ g[g]: 1,21 [0,15; 2,27] 0,0244
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung[e]	Hedges‘ g[g]: 1,50 [0,41; 5,59] 0,0118
Psychischer Summenscore[e]	Hedges‘ g[g]: 1,13 [0,07; 2,18] 0,0356
Psychisches Wohlbefinden[e]	Hedges‘ g[g]: 1,21 [0,15; 2,26] 0,0233
Emotionale Rollenfunktion[e]	Hedges‘ g[g]: 0,88 [-0,15; 1,91] 0,1011
Vitalität[e]	Hedges‘ g[g]: 1,03 [-0,01; 2,07] 0,0523
Soziale Funktions-fähigkeit[e]	Hedges‘ g[g]: 0,74 [-0,28; 1,76]

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, **p-Wert**
	0,1725
Haem-A-QoL	
Gesamtscore[e]	Hedges‘ g^g: -1,39 [-2,81; 0,03] 0,0386
Sport und Freizeit[e]	Hedges‘ g^g: -1,99 [-3,61; -0,38] 0,0127
Bewältigung[e]	Hedges‘ g^g: 0,76 [-0,58; 2,10] 0,2285
Wohlbefinden / Gefühle[e]	Hedges‘ g^g: -0,97 [-2,34; 0,39] 0,1445
Zukunft[e]	Hedges‘ g^g: -1,04 [-2,41; 0,33] 0,0980
Partnerschaft und Sexualität[e]	Hedges‘ g^g: 0,21 [-1,10; 1,52] 0,7128
Körperliche Gesundheit[e]	Hedges‘ g^g: -0,38 [-1,10; 1,52] 0,5575
Sport und Freizeit[e]	Hedges‘ g^g: -1,99 [-3,61; -0,38] 0,0127
Behandlung[e]	Hedges‘ g^g: -1,43 [-2,85; 0,00] 0,0302
Selbsteinschätzung[e]	Hedges‘ g^g: -1,18 [-2,57; 0,21] 0,1039
Arbeit und Schule[e]	Hedges‘ g^g: -1,01 [-2,40; 0,39] 0,1461
Familienplanung[e]	-
Hemo-TEM	
Gesamtscore[e]	Hedges‘ g^g: -1,59 [-2,83; -0,35]

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, **p-Wert**
	0,0142
Schwierigkeiten mit der Injektion[e]	Hedges‘ g[g]: -2,18 [-3,51; -0,84] 0,0018
Emotionale Auswirkungen[e]	Hedges‘ g[g]: -1,08 [-2,26; 0,10] 0,0750
Beeinträchtigung des täglichen Lebens[e]	Hedges‘ g[g]: -1,53 [-2,76; -0,29] 0,0163
Körperliche Auswirkungen[e]	Hedges‘ g[g]: -1,36 [-2,57; -0,15] 0,0488
Behandlungsaufwand[e]	Hedges‘ g[g]: -1,09 [-2,27; 0,09] 0,0686
Nutzendimension Sicherheit	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	RR[c]: 0,95 [0,46; 1,99]; 0,9664[d]
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR[c]: 0,53 [0,04; 7,50]; 0,7343[d]
Moderate unerwünschte Ereignisse	RR[c]: 2,78 [0,15; 52,35]; 0,3923[d]
Milde unerwünschte Ereignisse	RR[c]: 0,93 [0,37; 2,34]; 0,8823[d]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR[c]: 0,53 [0,04; 7,50] 0,7343[d]
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf.
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[i]	
unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse
schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse
moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf.
milde unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	Keine signifikanten Ergebnisse
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse

Studie: Explorer7[a] **Endpunkt**	**Behandlungseffekt** **Concizumab vs. Kontrolle**
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI c: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) d: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test) e Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI f: Berechnet mittels negativ-binomialer Regression adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und dem Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable g: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g h: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; PGI-S: Patients Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2; SOC: System Organ Class	

Nutzendimension Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität" zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Interventionsarm verstarb im Studienzeitraum kein Patient, während im Vergleichsarm ein Patient verstarb (RR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,19 [0,01; 4,13]; p-Wert: 0,1733).

Der Todesfall im Kontroll-Arm war auf eine Pneumonitis zurückzuführen. Der Prüfarzt hat den Zusammenhang des Todesfalls mit der Prüfintervention als unwahrscheinlich beurteilt.

Nutzendimension Morbidität

Behandelte Blutungen

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden" betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,62 und im Vergleichsarm 18,13. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,09 [0,04; 0,18]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden" betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 0,80 und im Vergleichsarm 13,57. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,06 [0,03; 0,13]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,52 und im Vergleichsarm 15,60. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,59]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen“ zeigte sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,00 [0,00; 0,59]; p-Wert: < 0,0185).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ ereigneten sich im Interventionsarm 8 Ereignisse, während es im Vergleichsarm keine Patienten ohne Blutungsepisoden gab. Daher war eine Berechnung der Odds-Ratio und des p-Wertes nicht möglich.

Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C und PGI-S)

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-C gaben 13 Patienten (76,5 %) des Interventionsarms zu Woche 24 eine Verbesserung an („sehr viel besser“ oder „besser“), während im Vergleichsarm kein Patient eine Verbesserung zu Woche 24 angab. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (RR [95 %-KI]: 15,00 [0,99; 226,51]; p-Wert: 0,0002).

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-S zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 4,24 [0,62; 28,76]; p-Wert: 0,0800).

Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand“ erhoben anhand der Skalen „Schmerzintensität“ und „Funktion der oberen Extremitäten“ des PROMIS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Schmerzintensität: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95 %-KI]: -0,78 [-1,82; 0,25]; p-Wert: 0,1321; Funktion der oberen Extremitäten: SMD [95 %-KI]: -0,55 [-0,40; 1,50]; p-Wert: 0,2500).

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)

Für den SF-36v2 zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Skalen „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Psychischer Summenscore“ und „Körperliche Schmerzen“. Da für die Skalen „Psychisches Wohlbefinden“, „Psychischer Summenscore“ und „Körperliche Schmerzen“ das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Für die Skala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Concizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Haem-A-QoL)

Für den Haem-A-QoL zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Dimensionen „Gesamtscore“, „Behandlung“ und „Sport und Freizeit“. Da für die Dimensionen „Gesamtscore“ und „Behandlung“ das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Für die Dimension „Sport und Freizeit“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zuungunsten von Concizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Hemo-TEM)

Für den Hemo-TEM zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Domänen „Gesamt“, „Handhabbarkeit“, „Störung“ und „körperliche Beeinträchtigung“. Da für die Skala „körperliche Beeinträchtigung“ das 95 %-KI der SMD den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Für die Skalen „Gesamt“, „Handhabbarkeit“ und „Störung“ hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Concizumab.

Nutzendimension Sicherheit

Für die Endpunkte zur Sicherheit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Nach gegenwärtigem Stand der medizinischen Erkenntnisse handelt es sich bei der Hämophilie A um eine chronische Erkrankung, die mit unterschiedlich schweren Auswirkungen einhergeht. Die Patienten weisen aufgrund des Faktorenmangels eine höhere Blutungstendenz auf, wobei das Blutungsrisiko des einzelnen Patienten vor allem durch die FVIII-Restaktivität bestimmt wird [4, 5]. Entsprechend sind die in den Leitlinien formulierten Therapieziele sowie der dort benannte therapeutische Bedarf als richtungsweisend anzusehen [4, 6-8]:

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

Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungen und deren Konsequenzen ist eine Prophylaxe mit Faktor-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und/oder lebensbedrohlichen Blutungen angezeigt [7, 9-11].

Zur medikamentösen Therapie der Hämophilie A stehen insbesondere verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FVIII-Präparate zur Verfügung, welche den fehlenden Faktor substituieren [4, 7]. Vor Einführung der Behandlung mit Faktorpräparaten Ende der 1960er

Jahre hatten Patienten mit Hämophilie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und eine nur geringe Lebenserwartung [12].

Die schwerste Komplikation der FVIII-Substitution ist die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten Faktor VIII, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet werden [7, 13].

Die medikamentöse Therapie der Hämophilie A beruht auf einer regelmäßigen und individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktors FVIII. Dies ist bei Patienten mit HAwI nur eingeschränkt möglich, da bei vorhandenen Inhibitoren die Faktor-Präparate in Abhängigkeit von der Ausprägung der FVIII-Inhibitor-Titer neutralisiert werden.

Zur Behandlung akuter Blutungen können bei Patienten mit Inhibitoren Bypassing-Präparate eingesetzt werden, die den direkten Weg des Gerinnungssystems umgehen und über einen Nebenweg (Bypassing) zur Gerinnung führen. Bei Inhibitoren mit geringem Titer (< 5 BE) kann bei akuten Blutungen außerdem zunächst die Gabe von hochdosierten FIX-Präparaten erfolgen, solange keine Anaphylaxie beobachtet werden kann.

Als Präparat zur Routineprophylaxe bei der HAwI ist neben Bypassing-Präparaten seit 2018 der bispezifische Antikörper Emicizumab zugelassen, der sich als Behandlungsstandard etabliert hat. Im Gegensatz zu den FVIII-Präparaten und Bypassing-Präparaten wird Emicizumab subkutan appliziert. Bei der Behandlung von Durchbruchsblutungen unter Routineprophylaxe mit Emicizumab ist zu beachten, dass es bei wiederholter Gabe von aPCC zu thromboembolischen Ereignissen und thrombotischer Mikroangiopathie kommen kann [7]. Bei einer aPCC-Gabe von 100 internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht liegt das Risiko für ein Auftreten dieser Komplikationen bei über 50 % [7, 13, 67].

Ein weiterer wichtiger Bedarf in der Therapie der Hämophilie allgemein besteht in der Abkehr von der intravenösen Darreichung hin zu subkutan verabreichten Medikamenten, welche nicht auf die Faktorsubstitution abzielen [15]. So wurde Emicizumab von Patienten unter anderem aufgrund seiner subkutanen Anwendung gegenüber ihrer vorherigen Therapie bevorzugt [15]. Da Emicizumab derzeit die einzig verfügbare subkutane Darreichungsform zur Routineprophylaxe der HAwI ist, besteht dementsprechend ein hoher medizinischer Bedarf an weiteren subkutanen Therapieoptionen.

Concizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen sowohl bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI als auch bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HBwI zugelassen ist. Durch Concizumab, welches ebenfalls als subkutane Injektion verabreicht wird, werden die subkutanen Therapieoptionen erweitert. Emicizumab ist in der Vorbereitung der Anwendung und Dosierung komplex und weist bei einem vierwöchigen Dosierungsintervall ein hohes Injektionsvolumen auf. Concizumab ist derzeit die einzige Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit HAwI und HBwI, die mit Hilfe eines gebrauchsfertiger Pen appliziert wird und sich damit in der Anwendung vorteilhaft von Emicizumab und intravenösen Behandlungsmöglichkeiten abhebt. Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden. Es steht

somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßigem, lebenslangem Behandlungsbedarf das Potential hat, das tägliche Leben von Patienten zu vereinfachen.

Die positiven Eigenschaften von Concizumab spiegeln sich auch in den Ergebnissen der Studie Explorer7 wider. Da die in der Studie Explorer7 eingesetzte Vergleichstherapie, die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, nicht der zVT entspricht, werden die vorliegenden Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt.

Im ergänzend dargestellten direkten Vergleich von Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in in der Kategorie Morbidität bei den Endpunkten „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“, „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“, „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“, „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-C.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch den SF-36v2 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile bei Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im psychischen Summenscore sowie den Domänen „Psychisches Wohlbefinden“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Bei dem Hämophilie-spezifischen Fragebogen Haem-A-QoL zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten beim Gesamtscore. Beim Fragebogen Hemo-TEM treten weitere statistisch signifikante Vorteile unter einer Behandlung mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung im Gesamtscore sowie in der Domäne „Schwierigkeiten mit der Injektion“auf.

Es wurden keine statistisch signifikanten oder relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal täglichen Prophylaxebehandlung mit Concizumab und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparten im Auftreten von UE festgestellt.

In der Gesamtschau bestehen für Patienten mit einer Hämophilie A mit FXIII-Hemmkörpern (HAwI) ab 12 Jahren Vorteile in der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Einbußen bezüglich der Sicherheit.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt für den Nachweis des Zusatznutzens entsprechend §5 Abs. 3 AM-NutzenV keine Evidenz von Concizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für Patienten mir HAwI ergänzend die Studie Explorer7 dargestellt, die die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleicht.

Aufgrund der beschriebenen Vorteile von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern (HAwI) ab einem Altern 12 Jahren gegenüber einer Bedarfsbehandlung, wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor-VIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebietes Patienten mit HAwI ab 12 Jahren. Die Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren ist Gegengenstand von Modul 4B.	

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.

Nicht zutreffend.

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 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] 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, Studienregistereinträge), 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. Novo Nordisk, Fachinformation Alhemo®, Stand: 12/2024. 2024.

2. Novo Nordisk, Clinical Trial Report, Trial ID: NN7415-4311, Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors, Trial Phase: 3a. 2022.

3. Novo Nordisk, Clinical Trial Report, Trial ID: NN7415-4307, Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors, Trial Phase: 3a. 2022.

4. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.

5. Miesbach, W., et al., Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int, 2019. 116(47): p. 791-798.

6. Peyvandi, F., et al., Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. Haematologica, 2020. 105(8): p. 2038-2043.

7. Bundesaerztekammer. Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020,. 2020 [Zugriff am: 18.02.2025]; 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.

8. Rayment, R., et al., Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol, 2020. 190(5): p. 684-695.

9. Manco-Johnson, M.J., et al., Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med, 2007. 357(6): p. 535-44.

10. Carcao, M., Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. Haemophilia, 2014. 20 Suppl 4: p. 99-105.

11. Berntorp, E., K. Fischer, and A. Miners, Models of prophylaxis. Haemophilia, 2012. 18 Suppl 4: p. 136-40.

12. Coppola, A., et al., Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. J Blood Med, 2010. 1: p. 183-95.

13. Ljung, R., et al., Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Eur J Haematol, 2019. 102(2): p. 111-122.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesauschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab. 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3478/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_BAnz.pdf.

15. Pasca, S., Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. J Blood Med, 2022. 13: p. 191-199.

16. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-308 Concizumab als Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A. 2023.

17. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra®, Stand: 02/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/021961/hemlibra-r.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1 in Kraft getreten am 3. Januar 2025. [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 2021 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.

20. Wong, S.S., N.L. Wilczynski, and R.B. Haynes, 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): p. 451-5.

21. Gualtierotti, R., L.P. Solimeno, and F. Peyvandi, Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. J Thromb Haemost, 2021. 19(9): p. 2112-2121.

22. Nacca, C.R., A.P. Harris, and J.R. Tuttle, Hemophilic Arthropathy. Orthopedics, 2017. 40(6): p. e940-e946.

23. Di Minno, M.N., et al., Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: a systematic review of the literature. Semin Thromb Hemost, 2013. 39(7): p. 723-31.

24. Darby, S.C., 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): p. 815-25.

25. Loomans, J.I., et al., Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. J Thromb Haemost, 2017. 15(6): p. 1115-1122.

26. Gemeinsamer Bundesauschuss (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. 2016 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenberwertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report, A13-07, Version 1.0, Stand 28.05.2015. 2015 [Zugriff am; Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a13-07_rapid-report_therapie-von-haemophilie-patienten.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über

eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre). 2020 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.

30. Gemeinsamer Bundesauschuss (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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). 2022 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). 2023 [Zugriff am: 07.03.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9717/2023-08-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-906_TrG.pdf.

32. Cella, D., et al., The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. J Clin Epidemiol, 2010. 63(11): p. 1179-94.

33. Ellert, U. and B.M. Kurth, [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2004. 47(11): p. 1027-32.

34. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.

36. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf.

37. Riva, S., et al., Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). Health Qual Life Outcomes, 2010. 8: p. 139.

38. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eftrenonacog. 2016 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf.

39. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab. 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3478/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_BAnz.pdf.

40. Brod, M., et al., Understanding treatment burden in hemophilia: development and validation of the Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM). J Patient Rep Outcomes, 2023. 7(1): p. 17.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Methodenpapier - Version 7.0. 2023.

42. Roche Pharma AG. Modul 4 Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern 2018 [Zugriff am: 18.02.2025];

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2363/2018-03-27_Modul4A_Emicizumab.pdf.

43. Matsushita, T., et al., Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. New England journal of medicine, 2023. 389(9): p. 783-794.

44. Tran, H., et al., Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 2024. 8(4): p. 102476.

45. clinicaltrials.gov. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083781.

46. Euctr. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34.

47. CTIS. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2023 [Zugriff am: 03.02.2023]; Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506832-33-00.

48. WHO-ICTRP (Euctr). Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34.

49. WHO-ICTRP (JRCT). Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224957.

50. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04083781.

51. Novo Nordisk, Clinical Trial Protocol, Trial ID: NN7415-4311, Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2021.

52. Novo Nordisk, Definition and Documentation of Inhibitor History in Alhemo® (concizumab) Trial NN7415-4311. 2025.

53. Oldenburg, J., et al., The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. Haemophilia, 2019. 25(1): p. 33-44.

54. Oldenburg, J., et al., Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. New England journal of medicine, 2017. 377(9): p. 809-818.

55. Callaghan, M.U., et al., Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood, 2021. 137(16): p. 2231-2242.

56. Haya, S., Prophylactic treatment in hemophilic patients with inhibitors. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2019. 30(1S): p. S14-S18.

57. Levy, G.G., et al., Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: experience from the HAVEN clinical program. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 2019. 17(9): p. 1470-1477.

58. clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622321 [Trial registry record; Clinical trial protocol] 2015 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02047484/full.

59. Euctr, E.S., A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic RO5534262 versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients with Inhibitors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002866-21-ES, 2015.

60. clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors. 2015 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321.

61. Euctr. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No

Prophylaxis in Hemophilia a Patients. 2016 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21.

62. Chugai Pharmaceutical Co, L., Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors, F.H.-L.R. Ltd, Editor. 2015.

63. WHO-ICTRP (Euctr). A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic EMICIZUMAB versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients with Inhibitors. 2015 [Zugriff am: 18.03.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21.

64. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Report according to § 42b (1 and 2) German Drug Law: BH29884 2021 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673959-3-0-BAF14C-20211104172150.pdf.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesauschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_TrG.pdf.

66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 642, Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 27.06.2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2364/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Emicizumab_D-348.pdf.

67. Astermark, J., et al., A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood, 2007. 109(2): p. 546-51.

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[21]] – 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

[21] 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	MEDLINE	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	concizumab	69
#2	NNC-01722021 OR NNC0172-2021 OR NNC-0172-2021 OR NNC01722021	1
#3	NNC-0172-0000-2021 OR NNC017200002021	1
#4	NNC-1722021 OR NNC172-2021 OR NNC-172-2021 OR NNC1722021	1
#5	mAb-2021 OR “mAb 2021” OR mAb2021	70
#6	anti-TFPI OR antiTFPI OR “anti TFPI”	80
#7	alhemo	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	141
#9	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.175.009
#10	#8 AND #9	**10**

[22] 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.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	concizumab	267
#2	'nnc-01722021' OR 'nnc0172-2021' OR 'nnc-0172-2021' OR nnc01722021	0
#3	'nnc-0172-0000-2021' OR nnc017200002021	0
#4	'nnc-1722021' OR 'nnc172-2021' OR 'nnc-172-2021' OR nnc1722021	0
#5	'mab-2021' OR 'mab 2021' OR mab2021	96
#6	'anti-tfpi' OR 'anti tfpi' OR antitfpi	191
#7	alhemo	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	499
#9	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.464.490
#10	#8 AND #9	**49**

[23] 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.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	concizumab	59
#2	"NNC-01722021" OR "NNC0172-2021" OR "NNC-0172-2021" OR NNC01722021	1
#3	"NNC-0172-0000-2021" OR NNC017200002021	1
#4	"NNC-1722021" OR "NNC172-2021" OR "NNC-172-2021" OR NNC1722021	1
#5	"mAb-2021" OR “mAb 2021” OR mAb2021	2
#6	"anti-TFPI" OR antiTFPI OR “anti TFPI”	9
#7	alhemo	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	67
#9	#8 in “Trials”	**65**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teil 1: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[24]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	concizumab	69
#2	NNC-01722021 OR NNC0172-2021 OR NNC-0172-2021 OR NNC01722021	1
#3	NNC-0172-0000-2021 OR NNC017200002021	1
#4	NNC-1722021 OR NNC172-2021 OR NNC-172-2021 OR NNC1722021	1
#5	mAb-2021 OR “mAb 2021” OR mAb2021	70
#6	anti-TFPI OR antiTFPI OR “anti TFPI”	80
#7	alhemo	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	141
#9	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.175.009
#10	#8 AND #9	**10**

[24] 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.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[25]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	concizumab	267
#2	'nnc-01722021' OR 'nnc0172-2021' OR 'nnc-0172-2021' OR nnc01722021	0
#3	'nnc-0172-0000-2021' OR nnc017200002021	0
#4	'nnc-1722021' OR 'nnc172-2021' OR 'nnc-172-2021' OR nnc1722021	0
#5	'mab-2021' OR 'mab 2021' OR mab2021	96
#6	'anti-tfpi' OR 'anti tfpi' OR antitfpi	191
#7	alhemo	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	499
#9	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.464.490
#10	#8 AND #9	**49**

[25] 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.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	concizumab	59
#2	"NNC-01722021" OR "NNC0172-2021" OR "NNC-0172-2021" OR NNC01722021	1
#3	"NNC-0172-0000-2021" OR NNC017200002021	1
#4	"NNC-1722021" OR "NNC172-2021" OR "NNC-172-2021" OR NNC1722021	1
#5	"mAb-2021" OR “mAb 2021” OR mAb2021	2
#6	"anti-TFPI" OR antiTFPI OR “anti TFPI”	9
#7	alhemo	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	67
#9	#8 in “Trials”	**65**

Teil 2: RCT mit der zVT Emicizumab

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[26]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	emicizumab	733
#2	RO5534262 OR RO-5534262	0
#3	CH5534262 OR CH-5534262	0
#4	hBS910 OR hBS-910	1
#5	ACE-910 OR ACE910	743
#6	hemlibra	737
#7	1610943-06-0	1
#8	RG6013 OR RG-6013	0
#9	7NL2E3F6K3	429
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	747
#11	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.175.009
#12	#10 AND #11	**28**

[26] 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.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[27]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	emicizumab	2.273
#2	ro5534262 OR 'ro-5534262'	0
#3	ch5534262 OR 'ch-5534262'	0
#4	hbs910 OR 'hbs-910'	1
#5	'ace-910' OR ace910	129
#6	hemlibra	248
#7	'1610943-06-0'	2.149
#8	rg6013 OR 'rg-6013'	2
#9	7nl2e3f6k3	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2.309
#11	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.464.490
#12	#10 AND #11	**106**

[27] 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.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	19.02.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	emicizumab	92
#2	RO5534262 OR “RO-5534262”	4
#3	CH5534262 OR “CH-5534262”	0
#4	hBS910 OR “hBS-910”	0
#5	“ACE-910” OR ACE910	18
#6	hemlibra	5
#7	”1610943-06-0”	0
#8	RG6013 OR “RG-6013”	0
#9	7NL2E3F6K3	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	94
#11	#10 in “Trials”	**91**

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), 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	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
	(concizumab OR alhemo OR "NNC-0172-2021" OR NNC01722021 OR "NNC-0172-0000-2021" OR NNC017200002021 OR "NNC-172-2021" OR NNC1722021 OR "mAb-2021" OR mAb2021 OR "mAb 2021" OR "anti-TFPI" OR antiTFPI OR "anti TFPI") [other terms]	**17**

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	(concizumab OR alhemo OR "NNC-01722021" OR "NNC0172-2021" OR "NNC-0172-2021" OR NNC01722021 OR "NNC-0172-0000-2021" OR NNC017200002021 OR "NNC-1722021" OR "NNC172-2021" OR "NNC-172-2021" OR NNC1722021 OR "mAb-2021" OR mAb2021 OR "mAb 2021" OR "anti-TFPI" OR antiTFPI OR "anti TFPI")	**8**

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	concizumab, alhemo, (NNC-01722021), (NNC0172-2021), (NNC-0172-2021), (NNC01722021), (NNC-0172-0000-2021), (NNC017200002021), (NNC-1722021), (NNC172-2021), (NNC-172-2021), (NNC1722021), (mAb-2021), (mAb2021), (mAb 2021), (anti-TFPI), (antiTFPI), (anti TFPI)	**3**

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	(concizumab OR alhemo OR "NNC-01722021" OR "NNC0172-2021" OR "NNC-0172-2021" OR NNC01722021 OR "NNC-0172-0000-2021" OR NNC017200002021 OR "NNC-1722021" OR "NNC172-2021" OR "NNC-172-2021" OR NNC1722021 OR "mAb-2021" OR mAb2021 OR "mAb 2021" OR "anti-TFPI" OR antiTFPI OR "anti TFPI")	**29**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teil 1: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
	(concizumab OR alhemo OR "NNC-0172-2021" OR NNC01722021 OR "NNC-0172-0000-2021" OR NNC017200002021 OR "NNC-172-2021" OR NNC1722021 OR "mAb-2021" OR mAb2021 OR "mAb 2021" OR "anti-TFPI" OR antiTFPI OR "anti TFPI") [other terms]	**17**

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	(concizumab OR alhemo OR "NNC-01722021" OR "NNC0172-2021" OR "NNC-0172-2021" OR NNC01722021 OR "NNC-0172-0000-2021" OR NNC017200002021 OR "NNC-1722021" OR "NNC172-2021" OR "NNC-172-2021" OR NNC1722021 OR "mAb-2021" OR mAb2021 OR "mAb 2021" OR "anti-TFPI" OR antiTFPI OR "anti TFPI")	**8**

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	concizumab, alhemo, (NNC-01722021), (NNC0172-2021), (NNC-0172-2021), (NNC01722021), (NNC-0172-0000-2021), (NNC017200002021), (NNC-1722021), (NNC172-2021), (NNC-172-2021), (NNC1722021), (mAb-2021), (mAb2021), (mAb 2021), (anti-TFPI), (antiTFPI), (anti TFPI)	**3**

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	(concizumab OR alhemo OR "NNC-01722021" OR "NNC0172-2021" OR "NNC-0172-2021" OR NNC01722021 OR "NNC-0172-0000-2021" OR NNC017200002021 OR "NNC-1722021" OR "NNC172-2021" OR "NNC-172-2021" OR NNC1722021 OR "mAb-2021" OR mAb2021 OR "mAb 2021" OR "anti-TFPI" OR antiTFPI OR "anti TFPI")	**29**

Teil 2: Studien mit der zVT Emicizumab

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	emicizumab OR RO5534262 OR "RO-5534262" OR CH5534262 OR "CH-5534262" OR hBS910 OR "hBS-910" OR ACE910 OR "ACE-910" OR hemlibra OR "RG-6013" OR "RG6013" [other terms]	**51**

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	emicizumab OR RO5534262 OR "RO-5534262" OR CH5534262 OR "CH-5534262" OR hBS910 OR "hBS-910" OR ACE910 OR "ACE-910" OR hemlibra OR "RG-6013" OR "RG6013" OR "1610943-06-0" OR 7NL2E3F6K3	**19**

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	Emicizumab, RO5534262, (RO-5534262), CH5534262, (CH-5534262), hBS910, (hBS-910), ACE910, (ACE-910), hemlibra, (RG-6013), (RG6013), (1610943-06-0), 7NL2E3F6K3	**8**

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	19.02.2025	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	emicizumab OR RO5534262 OR "RO-5534262" OR CH5534262 OR "CH-5534262" OR hBS910 OR "hBS-910" OR ACE910 OR "ACE-910" OR hemlibra OR "RG-6013" OR "RG6013" OR "1610943-06-0" OR 7NL2E3F6K3	**93**

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

1.	Astermark J, Angchaisuksiri P, Benson G, Castaman G, Chowdary P, Eichler H, et al. Subcutaneous prophylaxis with the anti-TFPI monoclonal antibody concizumab in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2019;3:1.	A9
2.	Castaman G, Abraham A, Angchaisuksiri P, Villarreal Martinez L, Nogami K, Sathar J, et al. The Effect of Concizumab Prophylaxis on Target Joints, Resolution and Joint Bleeds in Patients With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors in Phase 3 Clinical Trials. Blood. 2023;142:284.	A9
3.	Chan AK, Barnes C, Mathias M, Linari S, Lopez Jaime FJ, Hvitfeldt Poulsen L, et al. Surgical Procedures and Hemostatic Outcome in Patients with Hemophilia Receiving Concizumab Prophylaxis during the Phase 3 explorer7 and explorer8 Trials. Blood. 2023;142:30.	A9
4.	Ctri. Prophylaxis Study of PF-06741086 in Adolescent and Adult Hemophilia Patients With or Without Inhibitors. http://wwwwhoint/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023849. 2020.	A2
5.	Euctr ES. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. https://trialsearchwhoint/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2016-000510-30-ES. 2017.	A2
6.	Faller M, Toonder SM, Porstmann T. Improvement in health-related quality of life measures after long-term, daily, subcutaneous concizumab prophylaxis in patients with hemophilia a/b with and without inhibitors: results from the main and extension parts of phase 2 clinical trials. Blood. 2021;138(SUPPL 1):1041.	A9
7.	Frei-Jones M, Cepo K, d'Oiron R, Goh AS, Mathias M, Odgaard-Jensen J. Subcutaneous Concizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors: efficacy and Safety Results By Hemophilia Subtype from the Phase 3 Explorer7 Trial. Blood. 2022;140:466-8.	A9
8.	Hampton K, Knoebl P, Neergaard JS, Odgaard-Jensen J, Stasyshyn O, Thaung Zaw JJ, et al. TREATMENT BURDEN AND PATIENT PREFERENCE IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Haemophilia. 2023;29:77-8.	A9
9.	Hampton K, Knoebl P, Odgaard-Jensen J, Stasyshyn O, Thaung Zaw JJ, Neergaard JS, et al. Treatment Burden and Patient Preference in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors on Concizumab Prophylaxis: results from the Phase 3 explorer7 Study. Blood. 2022;140:5591-2.	A9

10.	Hampton K, Knoebl P, Odgaard-Jensen J, Stasyshyn O, Zaw JJT, Neergaard JS, et al. TREATMENT BURDEN AND PATIENT PREFERENCE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Hematology, transfusion and cell therapy. 2023;45:S458-S9.	A9
11.	Jimenez Yuste V, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, Haaning J, Jacobsen S, et al. Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors: efficacy and safety results from the primary analysis of the phase 3 explorer7 Trial. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2022;6.	A9
12.	Lee XY, Cepo K, Porstmann T. Concizumab subcutaneous prophylaxis improves health-related quality-of-life measures in patients with congenital hemophilia with inhibitors: phase 2 trial results. Blood. 2019;134.	A9
13.	Linari S, Shapiro A, Neergaard JS, Odgaard-Jensen J, Thaung Zaw JJ, Tran H. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Haemophilia. 2023;29:94-5.	A9
14.	Mancuso M, Skov Neergaard J, Cepo K, Porstmann T. Treatment experience in hemophilia patients with and without inhibitors on concizumab prophylaxis: hemo-TEM results from the phase 2 explorer4 & 5 studies. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2022;6.	A9
15.	Mathias M, Cepo K, D'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Odgaard-Jensen J. SUBCUTANEOUS CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS: EFFICACY AND SAFETY RESULTS BY HAEMOPHILIA SUBTYPE FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 TRIAL. Haemophilia. 2023;29:17.	A9
16.	Mathias M, Linari S, Bruzelius M, Hampton K, Hansen T, Hvitfeldt Poulsen L, et al. LONGER-TERM CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS: ≥1-YEAR (56-WEEK CUT-OFF) EFFICACY AND SAFETY RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 TRIAL. Haemophilia. 2023;29:99.	A9
17.	Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. New England journal of medicine. 2023;389(9):783-94.	A3
18.	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. https://clinicaltrialsgov/show/NCT03196284. 2017.	A2
19.	Shapiro A, Castaman G, Cepo K, Hvitfeldt Poulsen L, Hollensen C, Matsushita T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous prophylaxis with concizumab in patients with hemophilia A or B with inhibitors: results from explorer4, a phase 2, randomized, open-label, controlled trial. Blood. 2019;134.	A9
20.	Shapiro A, Castaman G, Cepo K, Tonder SM, Matsushita T, Hvitfeldt Poulsen L, et al. Safety and longer-term efficacy of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors: results from the extension part of the phase 2 EXPLORER4 trial. Haemophilia. 2021;27(SUPPL 2):128.	A9
21.	Shapiro A, Cepo K, Tonder SM, Young G, Jimenez-Yuste V. Safety and efficacy of concizumab prophylaxis following a switch from rFVIIa on-demand treatment: subanalysis results from the phase 2 explorer4 trial in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2021;5(SUPPL 2).	A9

22.	Shapiro AD, Abraham A, Linari S, Neergaard JS, Odgaard-Jensen J, Thaung Zaw JJ, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors on Concizumab Prophylaxis: results from the Phase 3 explorer7 Study. Blood. 2022;140:2732-4.	A9
23.	Shapiro AD, Abraham A, Linari S, Neergaard JS, Odgaard-Jensen J, Zaw JJT, et al. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Hematology, transfusion and cell therapy. 2023;45:S458.	A9
24.	Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Blood. 2019;134(22):1973-82.	A2
25.	Shapiro AD, Castaman G, Cepo K, Marie Tønder S, Matsushita T, Hvitfeldt Poulsen L, et al. Safety and Longer-Term Efficacy of Concizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia a or b with Inhibitors: Results from the Extension Part of the Phase 2 explorer4 Trial. Blood. 2020;136:40-1.	A9
26.	Tran H, von Mackensen S, Abraham A, Castaman G, Hampton K, Knoebl P, et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2024;8(4):102476.	A3
27.	Villarreal Martinez L, Cepo K, Laursen J, Odgaard-Jensen J, You CW, Windyga J. Active Lifestyle in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors on Once-Daily Subcutaneous Concizumab Prophylaxis: results from the Phase 3 explorer7 Study. Blood. 2022;140:5634-6.	A9
28.	Wheeler AP, Windyga J, Porstmann T, Ostrow V. Subcutaneous concizumab prophylaxis in patients with hemophilia A or B with inhibitors: efficacy, safety, and physical activity score, primary analysis from the phase 3 explorer7 trial. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2023;7.	A9
29.	Wheeler AP, Zulfikar B, Porstmann T, Ostrow V. Treatment burden, patient preference, and health-related quality of life in patients with hemophilia A or B with inhibitors on concizumab prophylaxis: results from the phase 3 explorer7 study. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2023;7.	A9
30.	Windyga J, Cepo K, Laursen J, Odgaard-Jensen J, You CW, Villarreal Martinez L. ACTIVE LIFESTYLE IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON ONCE-DAILY SUBCUTANEOUS CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Haemophilia. 2023;29:138.	A9

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teil 1: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	Astermark J, Angchaisuksiri P, Benson G, Castaman G, Chowdary P, Eichler H, et al. Subcutaneous prophylaxis with the anti-TFPI monoclonal antibody concizumab in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2019;3:1.	A9
2.	Castaman G, Abraham A, Angchaisuksiri P, Villarreal Martinez L, Nogami K, Sathar J, et al. The Effect of Concizumab Prophylaxis on Target Joints, Resolution and Joint Bleeds in Patients With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors in Phase 3 Clinical Trials. Blood. 2023;142:284.	A9
3.	Chan AK, Barnes C, Mathias M, Linari S, Lopez Jaime FJ, Hvitfeldt Poulsen L, et al. Surgical Procedures and Hemostatic Outcome in Patients with Hemophilia Receiving Concizumab Prophylaxis during the Phase 3 explorer7 and explorer8 Trials. Blood. 2023;142:30.	A9
4.	Ctri. Prophylaxis Study of PF-06741086 in Adolescent and Adult Hemophilia Patients With or Without Inhibitors. http://wwwwhoint/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023849. 2020.	A2
5.	Euctr ES. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. https://trialsearchwhoint/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2016-000510-30-ES. 2017.	A2
6.	Faller M, Toonder SM, Porstmann T. Improvement in health-related quality of life measures after long-term, daily, subcutaneous concizumab prophylaxis in patients with hemophilia a/b with and without inhibitors: results from the main and extension parts of phase 2 clinical trials. Blood. 2021;138(SUPPL 1):1041.	A9
7.	Frei-Jones M, Cepo K, d'Oiron R, Goh AS, Mathias M, Odgaard-Jensen J. Subcutaneous Concizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors: efficacy and Safety Results By Hemophilia Subtype from the Phase 3 Explorer7 Trial. Blood. 2022;140:466-8.	A9
8.	Hampton K, Knoebl P, Neergaard JS, Odgaard-Jensen J, Stasyshyn O, Thaung Zaw JJ, et al. TREATMENT BURDEN AND PATIENT PREFERENCE IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Haemophilia. 2023;29:77-8.	A9
9.	Hampton K, Knoebl P, Odgaard-Jensen J, Stasyshyn O, Thaung Zaw JJ, Neergaard JS, et al. Treatment Burden and Patient Preference in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors on Concizumab Prophylaxis: results from the Phase 3 explorer7 Study. Blood. 2022;140:5591-2.	A9
10.	Hampton K, Knoebl P, Odgaard-Jensen J, Stasyshyn O, Zaw JJT, Neergaard JS, et al. TREATMENT BURDEN AND PATIENT PREFERENCE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Hematology, transfusion and cell therapy. 2023;45:S458-S9.	A9
11.	Jimenez Yuste V, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, Haaning J, Jacobsen S, et al. Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors: efficacy and safety results from the primary analysis of the phase 3 explorer7 Trial. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2022;6.	A9

12.	Lee XY, Cepo K, Porstmann T. Concizumab subcutaneous prophylaxis improves health-related quality-of-life measures in patients with congenital hemophilia with inhibitors: phase 2 trial results. Blood. 2019;134.	A9
13.	Linari S, Shapiro A, Neergaard JS, Odgaard-Jensen J, Thaung Zaw JJ, Tran H. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Haemophilia. 2023;29:94-5.	A9
14.	Mancuso M, Skov Neergaard J, Cepo K, Porstmann T. Treatment experience in hemophilia patients with and without inhibitors on concizumab prophylaxis: hemo-TEM results from the phase 2 explorer4 & 5 studies. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2022;6.	A9
15.	Mathias M, Cepo K, D'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Odgaard-Jensen J. SUBCUTANEOUS CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS: EFFICACY AND SAFETY RESULTS BY HAEMOPHILIA SUBTYPE FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 TRIAL. Haemophilia. 2023;29:17.	A9
16.	Mathias M, Linari S, Bruzelius M, Hampton K, Hansen T, Hvitfeldt Poulsen L, et al. LONGER-TERM CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS: ≥1-YEAR (56-WEEK CUT-OFF) EFFICACY AND SAFETY RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 TRIAL. Haemophilia. 2023;29:99.	A9
17.	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. https://clinicaltrialsgov/show/NCT03196284. 2017.	A2
18.	Shapiro A, Castaman G, Cepo K, Hvitfeldt Poulsen L, Hollensen C, Matsushita T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous prophylaxis with concizumab in patients with hemophilia A or B with inhibitors: results from explorer4, a phase 2, randomized, open-label, controlled trial. Blood. 2019;134.	A9
19.	Shapiro A, Castaman G, Cepo K, Tonder SM, Matsushita T, Hvitfeldt Poulsen L, et al. Safety and longer-term efficacy of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors: results from the extension part of the phase 2 EXPLORER4 trial. Haemophilia. 2021;27(SUPPL 2):128.	A9
20.	Shapiro A, Cepo K, Tonder SM, Young G, Jimenez-Yuste V. Safety and efficacy of concizumab prophylaxis following a switch from rFVIIa on-demand treatment: subanalysis results from the phase 2 explorer4 trial in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2021;5(SUPPL 2).	A9
21.	Shapiro AD, Abraham A, Linari S, Neergaard JS, Odgaard-Jensen J, Thaung Zaw JJ, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors on Concizumab Prophylaxis: results from the Phase 3 explorer7 Study. Blood. 2022;140:2732-4.	A9
22.	Shapiro AD, Abraham A, Linari S, Neergaard JS, Odgaard-Jensen J, Zaw JJT, et al. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Hematology, transfusion and cell therapy. 2023;45:S458.	A9
23.	Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Blood. 2019;134(22):1973-82.	A2

24.	Shapiro AD, Castaman G, Cepo K, Marie Tønder S, Matsushita T, Hvitfeldt Poulsen L, et al. Safety and Longer-Term Efficacy of Concizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia a or b with Inhibitors: Results from the Extension Part of the Phase 2 explorer4 Trial. Blood. 2020;136:40-1.	A9
25.	Villarreal Martinez L, Cepo K, Laursen J, Odgaard-Jensen J, You CW, Windyga J. Active Lifestyle in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors on Once-Daily Subcutaneous Concizumab Prophylaxis: results from the Phase 3 explorer7 Study. Blood. 2022;140:5634-6.	A9
26.	Wheeler AP, Windyga J, Porstmann T, Ostrow V. Subcutaneous concizumab prophylaxis in patients with hemophilia A or B with inhibitors: efficacy, safety, and physical activity score, primary analysis from the phase 3 explorer7 trial. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2023;7.	A9
27.	Wheeler AP, Zulfikar B, Porstmann T, Ostrow V. Treatment burden, patient preference, and health-related quality of life in patients with hemophilia A or B with inhibitors on concizumab prophylaxis: results from the phase 3 explorer7 study. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2023;7.	A9
28.	Windyga J, Cepo K, Laursen J, Odgaard-Jensen J, You CW, Villarreal Martinez L. ACTIVE LIFESTYLE IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS ON ONCE-DAILY SUBCUTANEOUS CONCIZUMAB PROPHYLAXIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 STUDY. Haemophilia. 2023;29:138.	A9

Teil 2: RCT mit der zVT Emicizumab

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	Callaghan, M., et al., Use of Bypassing Agents Prior to and Post Bypassing Agent Dosing Guidance during Emicizumab Prophylaxis: analyses from the HAVEN 1 Study. Blood, 2017. 130(Suppl 1).	A9
2.	Adamkewicz, J.I., et al., Factor VIII (FVIII) inhibitor testing using a validated chromogenic bethesda assay (CBA) in HAVEN 1 (BH29884), a Phase 3 trial of emicizumab in persons with hemophilia a (PwHA) with inhibitors. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 2017. 1(Supplement 1): p. 724-725.	A9
3.	Callaghan, M., et al., Use of bypassing agents prior to and post bypassing agent dosing guidance during emicizumab prophylaxis: Analyses from the haven 1 study. British Journal of Haematology, 2018. 181: p. 129.	A9
4.	Callaghan, M.U., et al., Characterization of the impact of prior iti on patient outcomes in haven1. American journal of hematology, 2018. 93(9): p. E10-E11.	A9
5.	Callaghan, M.U., et al., Use of bypassing agents prior to and post bypassing agent dosing guidance during emicizumab prophylaxis: Analyses from the haven 1 study. Blood, 2017. 130.	A9
6.	Ctri, A study about how well emicizumab prevents bleeding in haemophilia A patients and its overall impact on their health outcomes. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/07/069770, 2024.	A1
7.	Holme, P.A., Prophylaxis in inhibitor patients. Haemophilia, 2018. 24: p. 15-16.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
8.	Jimenez-Yuste, V., et al., Preference for Emicizumab over Prior Factor Treatments: results from the HAVEN 3 and HAVEN 4 Studies. Blood, 2018. 132(Suppl 1): p. 1187.	A1
9.	Kruse-Jarres, R., et al., Surgical Experience in Two Multicentre, Openlabel Phase 3 Studies of Emicizumab in Persons with Haemophilia A with Inhibitors (HAVEN 1 and HAVEN 2). British journal of haematology, 2018. 181(Suppl 1): p. 128.	A9
10.	Mancuso, M.E., et al., Emicizumab prophylaxis in adolescent/adultpatients with haemophilia a previouslyreceiving episodic or prophylactic bypassingagent treatment: updated analyses from the HAVEN 1 study. British journal of haematology, 2018. 181(Suppl 1): p. 127.	A9
11.	Mancuso, M.E., et al., Emicizumab prophylaxis in adolescent/adult patients with hemophilia a previously receiving episodic or prophylactic bypassing agent treatment: updated analyses from the haven 1 study. Blood, 2017. 130.	A9
12.	clinicaltrials.gov, Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03315455, 2017.	A3
13.	Ockelford, P., et al., Major surgery in emicizumab haven 1 trial patients: the New Zealand experience. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 2020. 4(SUPPL 1): p. 433.	A9
14.	Oldenburg, J., et al., Emicizumab prophylaxis and health-related outcomes in persons with hemophilia a (PwHA) with inhibitors: HAVEN 1 study. Haemophilia, 2018. 24: p. 89-90.	A9
15.	Schmitt, C., et al., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. Thrombosis and haemostasis, 2021. 121(3): p. 351-360.	A4

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov				
1	NCT01555749	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Centre, Single Dose Trial, Assessing the Pharmacokinetics of NNC172-2021, Administered Subcutaneously at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects. 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555749	A5
2	NCT01631942	A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects. 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01631942	A5
3	NCT02490787	A Multi-centre, Randomised, Placebo Controlled, Double Blinded, Multiple Dose Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects (Explorer™3). 2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02490787	A2
4	NCT03196284	A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03196284	A2
5	NCT03196297	A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03196297	A5
6	NCT03597022	Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03597022	A2

7	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 ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792	A5
8	NCT04082429	Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B Without Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04082429	A1
9	NCT04083781	Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04083781	A3
10	NCT04921956	Concizumab Compassionate Use Programme for Patients With Congenital Haemophilia. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04921956	A5
11	NCT05135559	Open-label Study Investigating Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Concizumab Prophylaxis in Children Below 12 Years With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05135559	A1
12	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. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145127	A5
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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801	A5
14	NCT05617209	Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05617209	A1

15	NCT06234813	Targeting TFPI With Concizumab to Improve Haemostasis in Glanzmann Thrombasthenia Patients: an in Vitro Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06234813	A5
16	NCT06285071	A Multi-centre, Open-label, Single-arm, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate Safety and Clinical Parameters of Alhemo® Under Routine Clinical Practice in Japan. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06285071	A5
17	NCT06831734	Special Use-results Surveillance on Use of Alhemo in Patients With Haemophilia A or Haemophilia B Without Inhibitors A Multicentre, Open-label, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Clinical Parameters of Treatment With Alhemo in Patients With Haemophilia A or Haemophilia B Without Inhibitors in Routine Clinical Practice Conditions in Japan. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06831734	A3
EU-CTR				
1	2016-000510-30	Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30	A2
2	2016-000614-29	Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29	A1
3	2017-003324-67	Bayer Ag. Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B with or without inhibitors. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67	A2
4	2018-003660-31	Pfizer Inc. 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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003660-31	A2

5	2018-004889-34	Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34	A3
6	2018-004891-36	Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36	A1
7	2019-002641-37	Novo Nordisk A/S. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous administration of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A and B, with or without inhibitors.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002641-37	A5
8	2020-000504-11	Novo Nordisk S.P.A. Open-label study investigating efficacy, safety and pharmacokinetics of concizumab prophylaxis in children below 12 years with haemophilia A or B with or without inhibitors. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000504-11	A5
CTIS				
1	2023-506831-13-00	A. S. Novo Nordisk. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors. 2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506831-13-00?lang=en	A1
2	2023-506832-33-00	A. S. Novo Nordisk. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506832-33-00?lang=en	A3
3	2023-506925-13-00	A. S. Novo Nordisk. Open-label study investigating efficacy, safety and pharmacokinetics of concizumab prophylaxis in children below 12 years with haemophilia A or B with or without inhibitors. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506925-13-00?lang=en	A1
WHO-ICTRP				
1	CTIS2023-506831-13-00	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug Concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1

2	CTIS2023-506832-33-00	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia with inhibitors. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A5
3	CTIS2023-506925-13-00	Novo Nordisk A/S. A research study on how well concizumab works for you if you have haemophilia A or B with or without inhibitors (explorer10). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A5
4	CTRI/2020/03/023849	Pfizer Inc. Prophylaxis Study of PF-06741086 in Adolescent and Adult Hemophilia Patients With or Without Inhibitors. 2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=41040	A2
5	EUCTR2016-000510-30-DK	Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30	A2
6	EUCTR2016-000614-29-SE	Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29	A1
7	EUCTR2017-003324-67-GB	Bayer Ag. Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B with or without inhibitors. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67	A2
8	EUCTR2018-004889-34-DK	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia with inhibitors. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34	A3
9	EUCTR2018-004891-36-DK	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36	A1

10	EUCTR2019-002641-37-SE	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002641-37	A5
11	EUCTR2020-000504-11-NO	Novo Nordisk A/S. A research study on how well concizumab works for you if you have haemophilia A or B with or without inhibitors (explorer10). 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000504-11	A5
12	JPRN-jRCT2080223625	A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors (explorer™4)	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223625	A2
13	JPRN-jRCT2080223626	A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors .2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223626	A1
14	JPRN-jRCT2080224957	Novo Nordisk Pharma Ltd. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224957	A3
15	JPRN-jRCT2080224958	Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors (explorer8).2019	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224958	A1
16	NCT02490787	Novo Nordisk A/S. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. 2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02490787	A1
17	NCT03196284	Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196284	A1
18	NCT03196297	Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196297	A1
19	NCT04082429	Novo Nordisk A/S. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082429	A1

20	NCT04083781	Novo Nordisk A/S. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083781	A3
21	NCT04921956	Novo Nordisk A/S. Compassionate Use of Concizumab if You Have Haemophilia. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04921956	A3
22	NCT05135559	Novo Nordisk A/S. A Research Study on How Well Concizumab Works for You if You Have Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05135559	A5
23	NCT05145127	Pfizer. Open-Label Extension Study of Marstacimab in Hemophilia Participants With or Without Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05145127	A5
24	NCT05611801	Pfizer. A Clinical Trial of Study Medicine (Marstacimab) in Pediatric Patients With Hemophilia A or Hemophilia B. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05611801	A2
25	NCT05617209	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. In Vitro Correction of Thrombin Generation by Concizumab (Anti-TFPI) for Severe Hemophilia Patients. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05617209	A5
26	NCT06234813	Bordeaux University Hospital. Targeting TFPI With Concizumab to Improve Haemostasis in Glanzmann Thrombasthenia Patients: an in Vitro Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06234813	A5
27	NCT06285071	Novo Nordisk A/S. Post-Marketing Surveillance (All Case Surveillance) on Treatment With Alhemo® in Patients With Haemophilia A or Haemophilia B With Inhibitors. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06285071	A5
28	NL-OMON42365	Novo Nordisk. A multi-centre, randomised, placebo controlled, double blinded, multiple dose trial investigating safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab administered subcutaneously to haemophilia A subjects. 2015	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/42365	A2
29	TCTR20170512002	Novo Nordisk. A Multi Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017	https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20170512002	A1
Insgesamt wurden 57 Registereinträge identifiziert und ausgeschlossen.				

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teil 1: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Concizumab

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov				
1	NCT01555749	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Centre, Single Dose Trial, Assessing the Pharmacokinetics of NNC172-2021, Administered Subcutaneously at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects. 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555749	A5
2	NCT01631942	A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects. 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01631942	A5
3	NCT02490787	A Multi-centre, Randomised, Placebo Controlled, Double Blinded, Multiple Dose Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects (Explorer™3). 2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02490787	A2
4	NCT03196284	A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03196284	A2
5	NCT03196297	A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03196297	A5
6	NCT03597022	Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03597022	A2
7	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 ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792	A5
8	NCT04082429	Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B Without Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04082429	A1

9	NCT04921956	Concizumab Compassionate Use Programme for Patients With Congenital Haemophilia. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04921956	A5
10	NCT05135559	Open-label Study Investigating Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Concizumab Prophylaxis in Children Below 12 Years With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05135559	A1
11	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. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145127	A5
12	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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801	A5
13	NCT05617209	Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05617209	A1
14	NCT06234813	Targeting TFPI With Concizumab to Improve Haemostasis in Glanzmann Thrombasthenia Patients: an in Vitro Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06234813	A5
15	NCT06285071	A Multi-centre, Open-label, Single-arm, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate Safety and Clinical Parameters of Alhemo® Under Routine Clinical Practice in Japan. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06285071	A5

16	NCT06831734	Special Use-results Surveillance on Use of Alhemo in Patients With Haemophilia A or Haemophilia B Without Inhibitors A Multicentre, Open-label, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Clinical Parameters of Treatment With Alhemo in Patients With Haemophilia A or Haemophilia B Without Inhibitors in Routine Clinical Practice Conditions in Japan. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06831734	A3
EU-CTR				
1	2016-000510-30	Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30	A2
2	2016-000614-29	Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29	A1
3	2017-003324-67	Bayer Ag. Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B with or without inhibitors. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67	A2
4	2018-003660-31	Pfizer Inc. 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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003660-31	A2
5	2018-004891-36	Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36	A1
6	2019-002641-37	Novo Nordisk A/S. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous administration of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A and B, with or without inhibitors.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002641-37	A5

7	2020-000504-11	Novo Nordisk S.P.A. Open-label study investigating efficacy, safety and pharmacokinetics of concizumab prophylaxis in children below 12 years with haemophilia A or B with or without inhibitors. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000504-11	A5
CTIS				
1	2023-506831-13-00	A. S. Novo Nordisk. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors. 2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506831-13-00?lang=en	A1
2	2023-506925-13-00	A. S. Novo Nordisk. Open-label study investigating efficacy, safety and pharmacokinetics of concizumab prophylaxis in children below 12 years with haemophilia A or B with or without inhibitors. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506925-13-00?lang=en	A1
WHO-ICTRP				
1	CTIS2023-506831-13-00	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug Concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
2	CTIS2023-506832-33-00	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia with inhibitors. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A5
3	CTIS2023-506925-13-00	Novo Nordisk A/S. A research study on how well concizumab works for you if you have haemophilia A or B with or without inhibitors (explorer10). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A5
4	CTRI/2020/03/023849	Pfizer Inc. Prophylaxis Study of PF-06741086 in Adolescent and Adult Hemophilia Patients With or Without Inhibitors. 2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=41040	A2
5	EUCTR2016-000510-30-DK	Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30	A2
6	EUCTR2016-000614-29-SE	Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29	A1

7	EUCTR2017-003324-67-GB	Bayer Ag. Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B with or without inhibitors. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67	A2
8	EUCTR2018-004891-36-DK	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36	A1
9	EUCTR2019-002641-37-SE	Novo Nordisk A/S. Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002641-37	A5
10	EUCTR2020-000504-11-NO	Novo Nordisk A/S. A research study on how well concizumab works for you if you have haemophilia A or B with or without inhibitors (explorer10). 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000504-11	A5
11	JPRN-jRCT2080223625	A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors (explorer™4)	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223625	A2
12	JPRN-jRCT2080223626	A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors .2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223626	A1
13	JPRN-jRCT2080224958	Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors (explorer8).2019	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224958	A1
146	NCT02490787	Novo Nordisk A/S. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. 2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02490787	A1
15	NCT03196284	Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196284	A1

16	NCT03196297	Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196297	A1
17	NCT04082429	Novo Nordisk A/S. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082429	A1
18	NCT04921956	Novo Nordisk A/S. Compassionate Use of Concizumab if You Have Haemophilia. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04921956	A3
19	NCT05135559	Novo Nordisk A/S. A Research Study on How Well Concizumab Works for You if You Have Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05135559	A5
20	NCT05145127	Pfizer. Open-Label Extension Study of Marstacimab in Hemophilia Participants With or Without Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05145127	A5
21	NCT05611801	Pfizer. A Clinical Trial of Study Medicine (Marstacimab) in Pediatric Patients With Hemophilia A or Hemophilia B. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05611801	A2
22	NCT05617209	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. In Vitro Correction of Thrombin Generation by Concizumab (Anti-TFPI) for Severe Hemophilia Patients. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05617209	A5
23	NCT06234813	Bordeaux University Hospital. Targeting TFPI With Concizumab to Improve Haemostasis in Glanzmann Thrombasthenia Patients: an in Vitro Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06234813	A5
24	NCT06285071	Novo Nordisk A/S. Post-Marketing Surveillance (All Case Surveillance) on Treatment With Alhemo® in Patients With Haemophilia A or Haemophilia B With Inhibitors. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06285071	A5
25	NL-OMON42365	Novo Nordisk. A multi-centre, randomised, placebo controlled, double blinded, multiple dose trial investigating safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab administered subcutaneously to haemophilia A subjects. 2015	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/42365	A2

26	TCTR20170512002	Novo Nordisk. A Multi Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017	https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20170512002	A1
Insgesamt wurden 57 Registereinträge identifiziert. Davon wurden 51 Registereinträge ausgeschlossen.				

Teil 2: RCT mit der zVT Emicizumab

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov				
1	NCT02196207	Phase III INHIBIT Platform: Prevention Trial, Eloctate vs Emicizumab to Prevent Inhibitors; Eradication Trial: Eloctate Immune Tolerance (ITI) Plus Emicizumab vs vs Eloctate ITI Alone to Eradicate Inhibitors in Severe Hemophilia A. 2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02196207	A2
2	NCT02795767	A Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia A Pediatric Patients With Inhibitors. 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02795767	A1
3	NCT02847637	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Patients Without Inhibitors. 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02847637	A1
4	NCT03020160	A Multicenter, Open-Label, Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks (Q4W) in Patients With Hemophilia A. 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03020160	A5
5	NCT03154437	An Open-Label, Multicenter, Expanded Access Program for Emicizumab in Patients With Hemophilia A With Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03154437	A5
6	NCT03191799	A Single-Arm, Multicenter Phase IIIB Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191799	A5
7	NCT03315455	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03315455	A3
8	NCT03344003	Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate or Nuwiq - A Canadian Study. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03344003	A5

9	NCT03361137	A Phase IV, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Patients With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03361137	A5
10	NCT03380780	A Single-Center, Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03380780	A2
11	NCT03921294	Prospective, Single-arm, Open-label Use of Hemlibra (Emicizumab) to Treat Hemophilic Pseudotumor. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03921294	A5
12	NCT04023019	MOdern Treatment of Inhibitor-PositiVe PATiEnts With Haemophilia A - An International Observational Study. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04023019	A5
13	NCT04030052	Emicizumab PUPs and Nuwiq ITI Study. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04030052	A5
14	NCT04131036	Effects of Emicizumab vs. Factor VIII Prophylaxis on Joint and Bone Health in Severe Hemophilia A. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04131036	A1
15	NCT04158648	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04158648	A1
16	NCT04188639	Emicizumab in Patients With Acquired Hemophilia A: Multicenter, Single-arm, Open-label Clinical Trial. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04188639	A5
17	NCT04205175	A Single-center, Open-Label, Dose Escalation Study Evaluating the Safety of in Vivo Administration of FEIBA in Congenital Hemophilia A Patients With Inhibitors on Emicizumab. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04205175	A5
18	NCT04303559	Multicenter, Randomized Phase III Inhibitor Prevention Trial, Comparing Eloctate vs. Emicizumab to Prevent Inhibitor Formation in Severe Hemophilia A. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04303559	A1
19	NCT04303572	Phase III Multi-Center, Randomized, Controlled Inhibitor Eradication Trial, Comparing Eloctate Immune Tolerance Induction (ITI) Plus Emicizumab vs. Eloctate ITI Alone to Eradicate Inhibitor Formation in Severe Hemophilia A. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04303572	A3

20	NCT04398628	ATHN Transcends: A Natural History Cohort Study of the Safety, Effectiveness, and Practice of Treatment in People With Non-Neoplastic Hematologic Disorders. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398628	A1
21	NCT04431726	A Phase IIIb, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Patients From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04431726	A5
22	NCT04472169	Value of Emicizumab Monitoring With UPLC-MS/MS for Bleeding Risk Prediction in Severe Hemophilia A. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04472169	A3
23	NCT04563520	aPCC and Emicizumab Safety Study in Congenital Hemophilia A Patients With Inhibitors (SAFE Study: Safety of aPCC Following Emicizumab Prophylaxis). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04563520	A5
24	NCT04567511	Prospective, Single-Arm, Open-Label Use of Hemlibra (Emicizumab) in the Treatment of Mild Hemophilia A. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04567511	A5
25	NCT04621916	A Multi-center, Prospective Study Evaluating the Rate of Inhibitor Recurrence Following Successful ITI in Patients Receiving Ongoing Once Per Weekly Factor VIII Therapy Along With Emicizumab and in Patients Who Discontinue FVIII Therapy and Are on Emicizumab for Prophylaxis. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04621916	A1
26	NCT04647227	Safety of SEVENFACT® for the Treatment of Bleeding Events in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647227	A5
27	NCT04690322	POCUS: Hemostatic Potential and Joint Health in Patients With Severe Hemophilia A on Novel Replacement Therapies. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04690322	A1
28	NCT04723693	An Exploration of the Impact of Emicizumab on the Lives of People With Haemophilia and Inhibitors and Their Families. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04723693	A5
29	NCT04805801	Observational Study on the Safety of Hemlibra Subcutaneous Injection in Korean Hemophilia A Patients With/Without FVIII Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04805801	A5

30	NCT05022459	Prevention of Bleeding in Patients With Moderate and Severe Hemophilia A Playing Sports: A Comparison Between Factor VIII and Emicizumab Prophylaxis -STEP: SporTs Emicizumab Prophylaxis. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05022459	A1
31	NCT05181618	A Multicenter, Open-Label Phase IV Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes, in Participants Aged ≥13 and <70 Years With Severe or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05181618	A1
32	NCT05248594	Real World Use of Emicizumab in Infants and Children Ages 0-3 Years With Hemophilia A. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05248594	A1
33	NCT05279924	Impact of Implementation of Prophylaxis With Emicizumab in Children With Severe Hemophilia A in Ivory Coast. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05279924	A1
34	NCT05281718	An in Vitro Pilot Study of the Role of Factor IX as an Alternative to Bypassing Agents in the Treatment of Breakthrough Bleeds in Patients With Hemophilia A and Inhibitors Treated With Emicizumab. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05281718	A5
35	NCT05345197	Emicizumab in Patients With Acquired Hemophilia A: Multicenter, Single-arm, Open-label Clinical Trial. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05345197	A5
36	NCT05449197	Evaluation of the Evolution of the Patient Care Pathway in the Context of the Implementation of the DOuBLE EMIcizumab Dispensing Circuit in France. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05449197	A5
37	NCT05450640	Evaluation of the Evolution of the Patient Care Pathway in the Context of the Implementation of the DOuBLE EMIcizumab Dispensing Circuit in France. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05450640	A5
38	NCT05500807	Emicizumab for Severe VON Willebrand Disease (VWD) and VWD/Hemophilia A. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05500807	A5
39	NCT05768386	A Long-Term Follow-Up Study in Subjects With Severe Hemophilia A Who Received BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in a Prior BioMarin Clinical Trial. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05768386	A1

40	NCT05802836	Dynamics of the Anti-factor VIII Antibody Signature During Treatment With Emicizumab. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05802836	A5
41	NCT05856903	Impact of Emicizumab on ACT (Activated Clotting Time) Using the i-STAT Alinity Analyzer: In Vitro Study in Severe Hemophiliacs A and Healthy Volunteers. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05856903	A1
42	NCT05878938	Open-label Safety Study in Adults and Adolescents With Haemophilia A With and Without FVIII Inhibitors Switching Directly From Emicizumab Prophylaxis to NNC0365-3769 (Mim8) Prophylaxis. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05878938	A2
43	NCT05935358	Nuwiq for Perioperative Management of Patients with Haemophilia a on Emicizumab Regular Prophylaxis Study (NuPOWER). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935358	A5
44	NCT06104826	Health-related Quality of Life Outcomes and Bleeding Rates Among Patients With Severe Hemophilia A on Emicizumab: Real World Data. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06104826	A5
45	NCT06145373	An Open-label, Single-arm Treatment Study to Investigate the Safety and Tolerability of Switching From Emicizumab to Fitusiran Prophylaxis in Male Participants Aged ≥18 Years of Age With Severe Hemophilia A, With or Without Inhibitors. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06145373	A3
46	NCT06155955	Comparison of Outcomes Between Low Dose Emicizumab and Extended Half-life Factor VIII With Pharmacokinetic-guided Prophylaxis in Clinically Severe Hemophilia A. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06155955	A5
47	NCT06212505	EVALUATION of the OVERALL HAEMOSTATIC CAPACITY of MIM8 with GLOBAL HAEMOSTASIS ASSAYS and FIBRIN CLOT ULTRASTRUCTURE. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06212505	A2
48	NCT06297486	A Phase 3, Single-arm, Open-label, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Dirloctocogene Samoparvovec (SPK 8011, Adeno-associated Viral Vector With B-domain Deleted Human Factor VIII Gene) in Adults With Severe or Moderately Severe Hemophilia A. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297486	A5
49	NCT06320626	Pharmacokinetic-guided Dosing of Emicizumab in Congenital Haemophilia A Patients - The DosEmi Study. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06320626	A5

50	NCT06703606	A PHASE 1B OPEN-LABEL NON-RANDOMIZED STUDY TO ASSESS THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF MARSTACIMAB TREATMENT FOLLOWING THE DISCONTINUATION OF EMICIZUMAB THERAPY IN ADOLESCENT AND ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A WITH OR WITHOUT INHIBITORS. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06703606	A5
EU-CTR				
1	2016-000072-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients With Inhibitors. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17	A1
2	2016-000073-21	S. A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd Roche Farma. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Weekly Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia a Pedia. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21	A5
3	2016-001094-33	S. A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd Roche Farma. A Multicenter, Open-Label, Phase Iii Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks (Q4w) in Patients with Hemophilia A. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33	A5
4	2016-004366-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Single-Arm, Multicenter Phase Iiib Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia a Patients with Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25	A5
5	2017-001271-23	Pfizer Inc. An Open-Label, Non-Investigational Product, Multi-Center, Lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Selected Safety Data of Current Factor Ix (Fix) or Factor Viii (Fviii) Prophylaxis Repla. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001271-23	A5

6	2019-002023-15	Bioverativ Therapeutics Inc. Phase 3 Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) in Previously Treated Patients ≥12 Years of Age With Severe Hemophilia A.2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002023-15	A5
7	2019-002179-32	Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Mild or Moderate Hemophilia a without Fviii Inhibitors. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32	A1
8	2019-003213-34	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2 Safety, Tolerability, and Efficacy Study of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Active or Prior Inhibitors. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003213-34	A5
9	2019-003427-38	Hzrm – Hämophilie-Zentrum Rhein Main GmbH. MOdern Treatment of Inhibitor-PositiVe PATiEnts with Haemophilia A – An International Low-Interventional Pragmatic Investigator Initiated Trial. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003427-38	A5
10	2019-004430-42	Gwt-Tud GmbH. Emicizumab in Patients with Acquired Hemophilia A: Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42	A5
11	2020-001048-24	Novo Nordisk A/S. A multinational, open-label, randomised, controlled trial to investigate efficacy and safety of NNC0365-3769 (Mim8) in adults and adolescents with haemophilia A with or without inhibitors. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001048-24	A2
12	2020-001733-12	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE IIIb, MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF SUBCUTANEOUS EMICIZUMAB IN PATIENTS FROM BIRTH TO 12 MONTHS OF AG. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001733-12	A1

13	2020-003256-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd. An Interventional Open-Label Multicenter Phase Iv Study to Evaluate the Impact of Emicizumab on Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Joint Health in Patients with Severe Hemophili. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003256-32	A5
14	2020-003371-18	Inc Catalyst Biosciences. Phase 1/2 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Efficacy of Marzeptacog alfa (activated) in Treatment of Episodic Bleeding in Subjects with Inherited Bleeding Disorders. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003371-18	A5
15	2020-005092-13	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Multicenter, Open-Label Phase Iv Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes, in Participants Aged ≥ 13 and < 70 Years with Severe or Moderate Hemophilia awithout FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13	A1
16	2020-005916-23	Inc Genentech. A Phase IV, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Patients With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005916-23	A5
17	2021-003537-11	Bayer Healthcare Company Limited. A Post Approval Commitment study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of KOVALTRY in Chinese children, adolescents/adults with severe hemophilia A. 2024	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003537-11	A5
18	2021-004039-10	U. M. C. Utrecht Van Creveldkliniek. Pharmacokinetic-guided dosing of emicizumab in congenital haemophilia A patients – The DosEmi study. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10	A5
CTIS				
1	2022-502060-21-00	A. G. Octapharma. Nuwiq for Perioperative management Of patients With haemophilia A on Emicizumab Regular prophylaxis study (NuPOWER). 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502060-21-00?lang=en	A1
2	2022-502414-84-00	Research Sanofi-Aventis, Development. A study to test a medicine (fitusiran) for preventing bleeds in people with severe hemophilia who previously received preventive treatment with emicizumab.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502414-84-00?lang=en	A1

3	2023-505747-40-00	F. Hoffmann-La Roche Ag. A Multicenter, Open-Label Phase IV Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes, in Participants Aged ?13 and < 70 Years with Severe or Moderate Hemophilia a Without FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505747-40-00?lang=en	A1
4	2023-505964-13-00	F. Hoffmann-La Roche Ag. A phase IIIb, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Patients From Birth to 12 Months of Age with Hemophilia A without Inhibitors. 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505964-13-00?lang=en	A1
5	2023-506610-52-00	F. Hoffmann-La Roche A. G. F. Hoffmann-La Roche Ag. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Mild or Moderate Hemophilia A without FVIII Inhibitors. 2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506610-52-00?lang=en	A1
6	2023-507749-27-00	Biomarin Pharmaceutical Inc Biomarin Pharmaceutical Inc. A Long-Term Follow-Up Study in Subjects with Severe Hemophilia A Who Received BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in a Prior BioMarin Clinical Trial. 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507749-27-00?lang=en	A2
7	2024-515528-35-00	Universitair Medisch Centrum Utrecht Universitair Medisch Centrum Utrecht. Pharmacokinetic-guided dosing of emicizumab in congenital haemophilia A patients – The DosEmi study. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515528-35-00?lang=en	A2
8	2024-516741-39-00	Emory University Hzrm Haemophilie-Zentrum Rhein Main GmbH. MOdern Treatment of Inhibitor-PositiVe PATiEnts with Haemophilia A – An International Low-Interventional Pragmatic Investigator Initiated Trial. 2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516741-39-00?lang=en	A5
WHO-ICTRP				
1	ChiCTR2100048759	Capital Medical University Beijing Children's Hospital. Emicizumab prophylaxis in Chinese children with hemophilia A without inhibitors. 2021	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=130233	A1
2	CTIS2022-502060-21-00	Octapharma Ag. Nuwiq for Perioperative management Of patients With haemophilia A on Emicizumab Regular prophylaxis study (NuPOWER). 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1

3	CTIS2022-502414-84-00	Sanofi-Aventis Research Development, amp. A study to test a medicine (fitusiran) for preventing bleeds in people with severe hemophilia who previously received preventive treatment with emicizumab. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A2
4	CTIS2023-505964-13-00	F. Hoffmann-La Roche Ag. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors (HAVEN 7). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
5	CTIS2024-516741-39-00	Hzrm Haemophilie-Zentrum Rhein Main GmbH. An international investigator initiated trial to capture different approaches in the treatment of Haemophilia A Patients With FVIII Inhibitors. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A5
6	CTRI/2018/03/012421	F. HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to study the safety and tolerability of prophylactic Emicizumab in Hemophilia A patients. 2018	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751	A5
7	CTRI/2021/09/036767	Roche Products India Pvt Ltd. Emicizumab for surgery for patients with haemophilia. 2021	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58737	A5
8	CTRI/2024/01/061593	India Department of Health Research. A clinical trial to study the efficacy and safety of low dose versus standard dose emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients. 2024	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=97535	A3
9	CTRI/2024/07/069770	Rnt medical College. A study about how well emicizumab prevents bleeding in haemophilia A patients and its overall impact on their health outcomes. 2024	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=109089	A3
10	CTRI/2024/08/071826	Esipgimsr Esic Medical College Kolkata, Joka Hospital. Outcome of Emicizumab Prophylaxis in Patients of Haemophilia A with or without Inhibitor An interventional study. 2024	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=113205	A5
11	CTRI/2024/10/076005	Allucent India Private Limited. Study of Nuwiq Use for Surgery in Patients with Haemophilia A Already on Regular Treatment with Emicizumab. 2024	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=102134	A1
12	DRKS00031196	Klinik für Kinder-und Jugendmedizin Klinische und Molekulare Hämostaseologie Universitätsklinikum Frankfurt. Dynamics of the anti-factor VIII antibody signature during treatment with emicizumab. 2023	http://drks.de/search/en/trial/DRKS00031196	A5

13	EUCTR2016-000072-17-IE	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Haemophilia A Patients Without Inhibitors. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17	A1
14	EUCTR2016-000073-21-ES	S. A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd Roche Farma. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Emicizumab in Hemophilia A Pediatric Patients With Inhibitors. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21	A1
15	EUCTR2016-001094-33-ES	S. A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd Roche Farma. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Hemophilia A. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33	A5
16	EUCTR2016-001094-33-PL	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Hemophilia A. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33	A5
17	EUCTR2016-004366-25-PT	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25	A5
18	EUCTR2019-002179-32-ES	Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of emicizumab in patients with mild or moderate hemophilia A without FVIII inhibitors. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32	A5
19	EUCTR2019-004430-42-DE	Gwt-Tud GmbH. Evaluation of the effect of emicizumab in patients suffering from acute bleeds with previously no family history. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42	A5

20	EUCTR2020-001733-12-FR	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Patients from Birth to 12 Months of age with Hemophilia A Without Inhibitors. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001733-12	A1
21	EUCTR2020-003256-32-SE	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Impact of Emicizumab on Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Joint Health in Patients with Severe Hemophilia A without Factor VIII Inhibitors. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003256-32	A5
22	EUCTR2020-005092-13-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity and Joint Outcomes, in Participants with Severe or Moderate Hemophilia A without FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13	A5
23	EUCTR2021-004039-10-NL	U. M. C. Utrecht Van Creveldkliniek. Emicizumab dosing based on the concentration in blood of patients with haemophilia A – The DosEmi study. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10	A5
24	IRCT20150303021315N35	AryoGen Pharmed Company. Comparison of the efficacy and safety of Emicizumab (Produced by AryoGen Pharmed Co.), with Hemlibra® (Produced by Genentech Inc.) in patients with severe hemophilia A with or without inhibitors. 2025	https://irct.behdasht.gov.ir/trial/80058	A6
25	ISRCTN58752772	Roche. Study to investigate the effectiveness of emicizumab under real-world conditions in paediatric, adolescent, adult and elderly participants with haemophilia A with and without Factor VIII (FVIII) inhibitors. 2022	https://www.isrctn.com/ISRCTN58752772	A5
26	JPRN-jRCT10312302 64	Nogami Keiji. HINODE study. 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT10312302 64	A1
27	JPRN-jRCT10312304 80	Keiji Nogami. NA. 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT10312304 80	A5
28	JPRN-jRCT10802246 29	Ltd Chugai Pharmaceutical Co. Post Marketing Study of emicizumab in hemophilia A pedicatric patients less than 12 years without FVIII Inhibitors(AOZORA). 2019	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT10802246 29	A1

29	JPRN-jRCT2080221889	Ltd Chugai Pharmaceutical Co. Phase 1 study of ACE910. 2012	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221889	A2
30	JPRN-jRCT2080222149	Ltd Chugai Pharmaceutical Co. Extension study of the Phase 1 study of ACE910. 2013	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222149	A2
31	JPRN-jRCT2080222836	Ltd Chugai Pharmaceutical Co. Bioavailability Study of ACE910. 2015	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222836	A1
32.	JPRN-jRCT2080223243	L. T. D. Chugai Pharmaceutical Co. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors. 2016	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223243	A1
33.	JPRN-jRCT2080223290	L. T. D. Chugai Pharmaceutical Co. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors. 2016	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223290	A1
34	JPRN-jRCT2080223336	L. T. D. Chugai Pharmaceutical Co. Phase III clinical study of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A. 2016	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223336	A5
35	JPRN-jRCT2080223654	L. T. D. Chugai Pharmaceutical Co. Phase III clinical trial of emicizumab given every 2 weeks and 4 weeks in hemophilia A pediatric patients without inhibitors (HOHOEMI). 2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223654	A1
36	JPRN-jRCT2080225056	Ltd Chugai Pharmaceutical Co. PHASE III STUDY OF EMICIZUMAB IN PATIENTS WITH ACQUIRED HEMOPHILIA A (AGEHA). 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225056	A1
37	JPRN-jRCTs031210222	Bingo Masato. CANADE Study. 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210222	A5
38	JPRN-jRCTs041200037	Matsushita Tadashi. AKATSUKI Study. 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200037	A5
39	JPRN-jRCTs051190119	Nogami Keiji. UNEBI Study. 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051190119	A5

40	JPRN-jRCTs051210137	Nogami Keiji. CAGUYAMA Study. 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051210137	A5
41	JPRN-UMIN000032515	Chugai Pharmaceutical Co Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection General Drug Use Surveillance(in Hemophilia A with Inhibitors). 2018	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037081	A2
42	JPRN-UMIN000037448	Ltd Chugai Pharmaceutical Co. Prospective, Multicenter, Observational Study to Evaluate Physical Activity, Bleeding Events, Quality of Daily Life, and Safety in Patients with Congenital Hemophilia A Without FVIII Inhibitors Under Emicizumab Prophylaxis. 2019	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042682	A5
43	JPRN-UMIN000037503	Chugai Pharmaceutical Co Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection Special Drug Use Surveillance (with Hemophilia A without Inhibitors). 2019	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042752	A1
44	JPRN-UMIN000048156	Chugai Pharmaceutical Co Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous Injection, General drug use-results survey - Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients with acquired hemophilia A. 2022	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054880	A1
45	KCT0008605	Novo Nordisk. Safety study in adults and adolescents with haemophilia A with and without FVIII inhibitors switching directly from emicizumab prophylaxis to Mim8 prophylaxis. 2023	https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=28122	A1
46	NCT02196207	Margaret Ragni. Hemophilia Inhibitor Clinical Trials (INHIBIT) Platform. 2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196207	A2
47	NCT03154437	Inc Genentech. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437	A5
48	NCT03191799	Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799	A5
49	NCT03315455	Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants. 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03315455	A3

50	NCT03361137	Inc Genentech. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137	A5
51	NCT03380780	Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780	A1
52	NCT03921294	Hemophilia Indiana, amp, Inc Thrombosis Center. HemLibra Prophylaxis in Patients With Hemophilic Pseudotumor. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921294	A5
53	NCT04023019	Emory University. Treatment of Hemophilia A Patients With FVIII Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023019	A5
54	NCT04030052	Emory University. Emicizumab PUPs and Nuwiq ITI Study. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04030052	A5
55	NCT04131036	Washington Institute for Coagulation. Effects of Emicizumab vs. Factor VIII Prophylaxis on Joint and Bone Health in Severe Hemophilia A. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04131036	A1
56	NCT04158648	Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Participants With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158648	A1
57	NCT04188639	Gwt-Tud GmbH. Emicizumab in Acquired Hemophilia A. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04188639	A5
58	NCT04205175	Children's Hospital Los Angeles. A Study to Evaluate the Safest Dose Range for FEIBA in Hemophilia A Patients With Inhibitors on Emicizumab. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205175	A5
59	NCT04303559	Margaret Ragni. The Hemophilia Inhibitor Prevention Trial. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303559	A1
60	NCT04303572	Margaret Ragni. The Hemophilia Inhibitor Eradication Trial. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303572	A3

61	NCT04431726	Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431726	A5
62	NCT04472169	Lille University Hospital. UPLC-MS/MS Monitoring of Emicizumab Therapy. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472169	A3
63	NCT04563520	Emory University. SAFE Study: Safety of aPCC Following Emicizumab Prophylaxis. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04563520	A5
64	NCT04567511	Hemophilia Indiana, amp, Inc Thrombosis Center. Hemlibra in Mild Hemophilia A. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04567511	A5
65	NCT04621916	Children's Hospital Los Angeles. Preventing Inhibitor Recurrence Indefinitely. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04621916	A1
66	NCT04690322	University of Texas Southwestern Medical Center. POCUS: Hemostatic Potential and Joint Health in Patients With Severe Hemophilia A on Novel Replacement Therapies. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04690322	A1
67	NCT04723693	Haemnet. An Exploration of the Impact of Emicizumab on the Lives of People With Haemophilia and Inhibitors and Their Families. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723693	A5
68	NCT04805801	J. W. Pharmaceutical. The Safety of Emicizumab SC Injection in Korean Hemophilia A Patients With/Without FVIII Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04805801	A5
69	NCT05022459	Wayne State University. Prevention of Bleeding in Patients With Moderate and Severe Hemophilia A Playing Sports: A Comparison Between Factor VIII and Emicizumab Prophylaxis. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05022459	A1
70	NCT05181618	Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes in Participants With Severe or Moderate Hemophilia A Without Factor VIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05181618	A1

71	NCT05248594	Montefiore Medical Center. Real World Use of Emicizumab in Infants and Children Ages 0-3 Years With Hemophilia A. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05248594	A1
72	NCT05279924	Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Outcomes of Prophylaxis With Emicizumab in Children With Severe Hemophilia A in Ivory Coast. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05279924	A1
73	NCT05281718	Tulane University. Factor IX as Adjunctive Therapy to Emicizumab (EMIX). 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05281718	A5
74	NCT05345197	University of Washington. Emicizumab in Patients With Acquired Hemophilia A. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05345197	A5
75	NCT05449197	Hospices Civils de Lyon. Evaluation of the Training Program for Community Pharmacists for Dispensing Emicizumab (HEMLIBRA®) in France. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05449197	A5
76	NCT05450640	Hospices Civils de Lyon. Satisfaction Regarding the Dispensing of Emicizumab (HEMLIBRA®) for Patients With Haemophilia A in France. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05450640	A5
77	NCT05500807	Bleeding, Illinois Clotting Disorders Institute Peoria. Emicizumab for Severe Von Willebrand Disease (VWD) and VWD/Hemophilia A. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05500807	A5
78	NCT05856903	Grenoble University Hospital. Impact of Emicizumab on Activated Clotting Time Using the i-STAT Alinity Analyzer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05856903	A1
79	NCT05878938	Novo Nordisk A/S. A Research Study Looking at How Safe it is to Switch From Emicizumab to Mim8 in People With Haemophilia A (FRONTIER 5). 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05878938	A2
80	NCT05935358	Octapharma. Nuwiq for Perioperative Management of Patients with Haemophilia a on Emicizumab Regular Prophylaxis Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05935358	A5
81	NCT06104826	Newark Beth Israel Medical Center. Health-Related Quality of Life Outcomes and Bleeding Rates Among Patients With Severe Hemophilia A on Emicizumab. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06104826	A5

82	NCT06145373	Sanofi. A Study to Test a Medicine (Fitusiran) for Preventing Bleeds in People With Severe Hemophilia Who Previously Received Preventive Treatment With Emicizumab. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06145373	A3
83	NCT06155955	Chulalongkorn University. Comparison of Outcomes Between Low Dose Emicizumab and Factor VIII in Clinically Severe Hemophilia A. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06155955	A5
84	NCT06320626	Kathelijn Fischer. Pharmacokinetic-guided Dosing of Emicizumab. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06320626	A5
85	NCT06703606	Pfizer. A Study to Learn About How Changing Therapy From Emicizumab to Marstacimab Affects People With the Severe Hemophilia A. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06703606	A5
86	NL-OMON47443	Roche Nederland B.V. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS. 2018	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/47443	A5
87	NL-OMON51172	Roche Nederland B.V. A PHASE IIIb, MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF SUBCUTANEOUS EMICIZUMAB IN PATIENTS FROM BIRTH TO 12 MONTHS OF AGE WITH HEMOPHILIA A WITHOUT INHIBITORS. 2020	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/51172	A1
88	RBR-57rnpz	Universidade Federal de Minas Gerais. People with hemophilia A using emicizumab in Brazil. 2020	http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-57rnpz	A5
89	TCTR20210725001	Division of Pediatric Hematology. A low dose monthly emicizumab for prophylaxis among Thai hemophilia A patients with and without inhibitor. 2021	https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210725001	A5
90.	TCTR20220328004	N/A. Multicenter study of health-related quality of life using emicizumab among Thai hemophilia patients with and without inhibitor. 2022	https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20220328004	A5
91.	TCTR20230705005	Division of Pediatric Hematology. Sequential Application of Emicizumab and Factor VIII Concentrate for Patients with Hemophilia A: A Pilot Study with Zero Annual Bleeding Rate. 2023	https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20230705005	A5

Insgesamt wurden 171 Registereinträge identifiziert. Davon wurden 167 Registereinträge ausgeschlossen.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

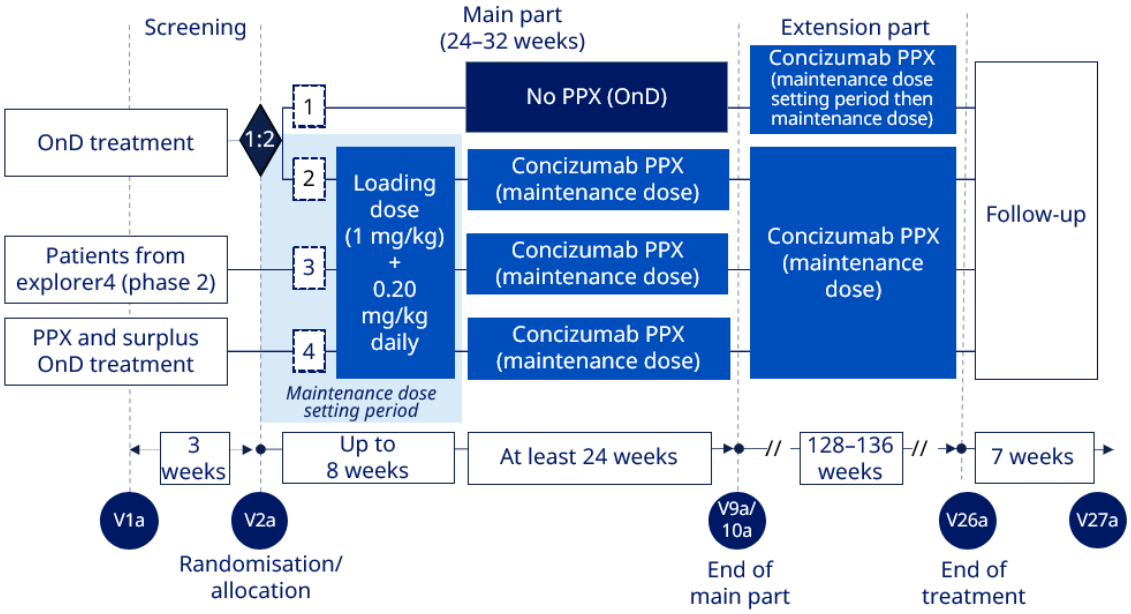
Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Explorer7 (NN7415-4311)

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)**[28]
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen Prophylaxe mit subkutan verabreichtem Concizumab versus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei • Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A mit Inhibitoren (HAwI) • Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B mit Inhibitoren (HBwI) **Primäre Ziele:** *Vergleich beider Behandlungsgruppen bezüglich:* • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden während der Hauptphase **Sekundäre Ziele:** *Vergleich beider Behandlungsgruppen bezüglich*: • Veränderungen gegenüber Baseline im „Short-Form-36 Health Survey-Version 2 Acute (SF-36v2)“-Fragebogen (Items „körperliche Schmerzen“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“) • Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen • Anzahl unerwünschter Ereignisse/schwerwiegender unerwünschter Ereignisse /Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Anzahl thromboembolischer Ereignisse • Anzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen • Anzahl der Reaktionen an der Injektionsstelle • Anzahl Patienten mit Antikörpern gegen Concizumab • Pharmakokinetische und pharmakodynamische Endpunkte **Weitere Ziele:** *Vergleich beider Behandlungsgruppen bezüglich:*

[28] Die Studie Explorer7 ist eine teil-randomisierte Studie mit insgesamt 4 Studien-Armen. Nur die Studien-Arme 1 und 2 waren randomisiert und sind entsprechend relevant für die Nutzenbewertung. Die Darstellungen in dieser Tabelle beziehen sich nur auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studien-Arme 1 und 2 der Explorer7. Auf die Inhalte, die nur Studien-Arme 3 und 4 betreffen, wird nicht näher eingegangen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		• Bewertung der Patientenpräferenz durch einen eigenen Fragebogen („Patient preference questionnaire“) • Veränderung in der Behandlungslast gegenüber Baseline mittels des „Haemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM)“-Fragebogens • Veränderung gegenüber Baseline im „Patients Global Impression of Severity (PGI-S)“- und „Patients Global Impression of Clinical Status (PGI-C)“-Fragebogen • Veränderung gegenüber Baseline im „Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS Short Form v2.0)“-Fragebogen • Veränderung gegenüber Baseline im „Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS Numeric Rating Scale v1.0)“ – „Schmerzintensität 1a • Veränderung gegenüber Baseline im „Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL)“–Fragebogen (Gesamtscore, Domäne „körperliche Gesundheit“) • Veränderung gegenüber Baseline bezüglich der Zeit, die mit moderater bis kräftiger körperlicher Aktivität pro Tag verbracht wird. Die körperliche Aktivität der Studienteilnehmer wurde mittels eines am Handgelenk getragenen Aktivitäts-Tracker (ActiGraph) gemessen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multizentrische, open-label, randomisierte, Phase-III-Studie mit insgesamt 4 Studien-Armen, wobei nur die Studien-Arme 1 und 2 randomisiert waren <u>Arm 1 und Arm 2:</u> Randomisierung erfolgt 1:2 in folgende Behandlungsgruppen: *Arm 1:* Bedarfsbehandlung (On-Demand-Behandlung) mit Bypassing-Präparaten *Arm 2*: Prophylaxe mit Concizumab **Stratifizierung der Randomisierung nach:** • Hämophilie-Typ (HAwI, HBwI) • Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		Arm 3: HAwI- und HBwI-Patienten, die vor Studienbeginn in der Phase-II-Studie Explorer 4 (NN7415-4310) mit Concizumab behandelt wurden, konnten in Arm 3 der Studie Explorer7 weiterhin mit Concizumab behandelt werden. Es war erforderlich, dass diese Patienten eine Prophylaxe mit Concizumab bis zum Studieneinschluss erhielten. Der Studienwechsel fand vor der vom Sponsor initiierten Behandlungspause der Studie Explorer7 statt. Arm 4: Arm 4 sollte ca. 60 Patienten umfassen, die vor Studienbeginn eine Bedarfsbehandlung oder eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erhalten haben. Die in Arm 4 eingeschlossenen Patienten beginnen die Concizumab-Prophylaxe zum Zeitpunkt der Visite 2a.
		
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1.0 (Version 2.0, 06. Juni 2019) • Update der Power-Kalkulation im Abschnitt zur Statistik • Update des Flow-Chart hinsichtlich der Drug Accountability Amendment 2.0 (Version 3.0, 06. Juli 2020) • Das Protokoll wurde aufgrund von thromboembolischen Ereignissen, die im Phase-3-Programm für Concizumab beobachtet wurden, geändert; es wurden Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für weitere thromboembolische Ereignisse inkludiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		• Außerdem wurde das klinische Entwicklungsprogramm für Concizumab pausiert, während die thromboembolische Ereignisse untersucht wurden. Folglich wurden das Studiendesign und die statistischen Überlegungen aktualisiert, um die Auswirkungen der vom Sponsor initiierten Behandlungspause zu berücksichtigen. • Für neu in die Studie eingeschlossene Patienten sowie Patienten, die nach der Unterbrechung Behandlung mit Concizumab die Behandlung wieder aufnehmen, wurde ein neues Flow Chart eingeführt. Für Patienten, die die Behandlung vor Wiederaufnahme dauerhaft abgebrochen haben, gilt weiterhin das ursprüngliche Flow Chart Amendment 3.0 (Version 4.0, 08. Juli 2020) • Nach der Fertigstellung der Version 3.0 wurde festgestellt, dass die Einverständniserklärung nicht mehr im Flow-Chart in Abschnitt 2 enthalten war. Das Flow-Chart wurde aktualisiert. Die Version 3.0 wurde nirgendwo eingereicht. Amendment 4.0 – (Version 5.0, 18. Januar 2021) • Das Protokoll wurde aufgrund von Veränderungen in den Ausschlusskriterien für Patienten aus Polen angepasst. Amendment 5.0 – (Version 6.0, 25. März 2021) • Das Protokoll wurde um spezifische Punkte bezüglich des Concizumab- Prüfgerätes für das Sammeln von Proben zur Einstellung der Erhaltungsdosis ergänzt. • Zusätzlich wurden Korrekturen und kleinere Anpassungen zum Zwecke der Präzisierung des Protokolls vorgenommen. Amendment 6.0 – (Version 7.0, 18. Juni 2021) • Es wurden Änderungen bezüglich der Definition des Cut-offs für die primäre Analyse vorgenommen. Nach der Randomisierung des letzten Patienten wurde jeder Patient, der aufgrund der COVID-19-Pandemie daran gehindert wurde, das neue Dosierungsschema wieder aufzunehmen, nicht mehr für die Bestimmung des primären Analyse-Cut-offs und des 56- Wochen-Cut-off herangezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		Weitere lokale Amendments sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Nachweis einer persönlich unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung, aus der hervorgeht, dass der Proband über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde und in der Lage ist, diese zu verstehen. 2. Der Proband ist männlich und zum Zeitpunkt des Unterschreibens der Einverständniserklärung mindestens 12 Jahre alt. 3. Der Proband wiegt zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 25 Kilogramm. 4. Der Proband leidet an einer kongenitalen HA oder HB jeglichen Schweregrades mit einer dokumentierten Vorgeschichte bezüglich des Vorliegens von Inhibitoren (≥0,6 Bethesda-Einheiten (B.E.)). 5. Dem Probanden wurde in den letzten 24 Wochen vor der Screening-Visite entweder eine Behandlung mit einem Bypassing-Präparat verschrieben oder appliziert (gilt nur für Patienten, die nicht zuvor in Studie NN7415-4310[29] eingeschlossen waren). <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Der Proband leidet an einer bekannten oder vermuteten Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder verwandter Produkte. 2. Der Proband hat zu einem früheren Zeitpunkt bereits an der Studie teilgenommen (Teilnahme ist definiert als Unterschreiben der Einverständniserklärung). Dies gilt nicht für Probanden, deren Screening aufgrund der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab[b] nach Entscheidung des Sponsors nicht erfolgreich war. 3. Der Proband hat innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 30 Tagen vor der Screening-Visite an einer anderen klinischen Studie mit einem zugelassenen oder nicht zugelassenen Prüfpräparat teilgenommen (Einschränkung gilt nicht für Patienten aus der Studie NN7415-4310[23]). 4. Der Proband hat zum Zeitpunkt der Screening-Visite einen Thrombozyten-Wert ≤ $100x10^9$/L.

[29] NN7415-4310 = Explorer4 (NCT03196284): Phase-II-Studie zu Concizumab bei Patienten mit HAwI oder HBwI, die unmittelbar vor der Explorer7 stattgefunden hat

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		5. Der Proband hat zum Zeitpunkt der Screening-Visite einen Fibrinogen-Wert unter der unteren Normgrenze des Labors. 6. Der Proband hat zum Zeitpunkt der Screening-Visite eine Leberfunktionsstörung, definiert als Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 3-facher oberer Normwert in Kombination mit einem Gesamtbilirubin > 1,5-facher oberer Normwert. 7. Der Proband hat zum Zeitpunkt der Screening-Visite eine Nierenfunktionsstörung, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≤ 30 ml/min/1,73m^2 für das beim Screening gemessene Serumkreatinin. 8. Der Proband leidet, ausgenommen von einer angeborenen Hämophilie, an einer anderen vererbten oder erworbenen Gerinnungsstörung. 9. Der Proband weist in seiner Vorgeschichte thromboembolische Erkrankungen auf oder zeigt gegenwärtig klinische Zeichen dafür oder wird derzeit diesbezüglich behandelt. Probanden, die nach dem Urteil des Prüfarztes ein hohes Risiko für derartige Ereignisse aufweisen, werden ebenfalls ausgeschlossen. 10. Der Proband leidet zum Zeitpunkt des Screenings an einer systemisch entzündlichen Erkrankung, die eine systemische Behandlung erfordert. 11. Der Proband wurde innerhalb von 180 Tagen vor der Screening-Visite mit Emicizumab behandelt. 12. Der Proband durchläuft eine Immuntoleranzinduktions-Therapie oder diese ist geplant. 13. Der Proband leidet an einer Erkrankung (mit Ausnahme von Erkrankungen im Zusammenhang mit Hämophilie), die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung des Prüfplanes gefährden könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 74 Studienzentren in 27 Ländern am Patienten-Screening teil. Letztendlich konnten 70 Studienzentren aus 26 Ländern Patienten identifizieren, die in die Studie eingeschlossen wurden. • *Diese Länder waren:* Algerien, Australien, Bulgarien, Dänemark, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Südkorea, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Serbien, Südafrika, Spa-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		nien, Schweden, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Zusammenfassung der Interventionen in den Studienarmen** • Arm 1: Patienten, die vor Studienbeginn eine Bedarfsbehandlung erhalten haben, und in der Studie die Bedarfsbehandlung fortführen. • Arm 2: Patienten, die vor Studienbeginn eine Bedarfsbehandlung erhalten haben, und in der Studie mit Concizumab behandelt werden. • Arm 3: Patienten, die vor Studienbeginn in der Studie Explorer 4 (NN7415-4310) mit Concizumab behandelt wurden, und in der Studie weiterhin mit Concizumab behandelt werden. • Arm 4: weitere Patienten, die vor Studienbeginn eine Bedarfsbehandlung oder eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erhalten haben, und in der Studie mit Concizumab behandelt werden. **Vergleichsintervention** *(Bezeichnung in der Studie: Arm 1)* Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, die der Patient bereits vor Studieneinschluss erhalten hat, über einen Zeitraum von 24 Wochen. Probanden des Studien-Arm 1 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden und für 136 Wochen eine Concizumab-Prophylaxe erhalten **Prüfintervention vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab (nicht in Übereinstimmung mit der Fachinformation):** *(Bezeichnung in der Studie: Arm 2)* Concizumab, 40 mg/ml Pen-Injektor oder 100 mg/ml Pen-Injektor, subkutane Anwendung einmal täglich für 32 Wochen • 1.Behandlungstag: 1,0 mg/kg KG (Loading Dose) • Ab dem 2.Behandlungstag: 0,25 mg/kg KG einmal täglich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]

		Prüfintervention nach der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie (in Übereinstimmung mit der Fachinformation):
		(Bezeichnung in der Studie: Arm 2–4)
		
		Concizumab, 40 mg/ml Pen-Injektor oder 100 mg/ml Pen-Injektor, subkutane Anwendung einmal täglich für 32 Wochen (bestehend aus initialer Behandlung, gefolgt von Dosisanpassung und 24 Wochen Erhaltungstherapie)
		
		• 1. Behandlungstag: 1,0 mg/kg KG (Loading Dose)
		• Ab dem 2. Behandlungstag: 0,20 mg/kg KG einmal täglich für max. 8 Wochen. Nach 4 Wochen wird eine in-vitro-Diagnostik zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab durchgeführt, anhand dessen die Behandlungsdosis für die Erhaltungstherapie festgelegt wird
		• Erhaltungsdosis einmal täglich für 24 Wochen in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration von Concizumab:
		  ○ < 200 ng/ml à 0,25 mg/kg KG
		  ○ 200 – 4000 ng/ml à 0,20 mg/kg KG
		  ○ > 4000 ng/ml à 0,15 mg/kg KG.
		
		Die Patienten aus dem Studien-Arm 2–4 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden, wobei die Prophylaxe mit Concizumab mit der Erhaltungsdosis der Hauptphase fortgesetzt wurde.
		
		Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie:
		Die Behandlung mit Concizumab wurde in der Studie aufgrund von 5 nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei 3 Patienten im Zeitraum von März bis August 2020 pausiert. In der Folge wurde die Durchführung einer obligatorischen in-vitro-Diagnostik zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab implementiert, der 4 Wochen nach Beginn der Behandlung durchgeführt wird. Mittels in-vitro-Diagnostik kann die Dosis für die Erhaltungstherapie entsprechend der individuellen Plasmakonzentration von Concizumab angepasst werden. Probanden, die bereits vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen worden waren, wurden danach in ihren ursprünglichen Studien-Arm zurückgeführt. Dies betraf Probanden der Studien-Arme 2–4 (Concizumab). Diese Patienten mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
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	**Primäre Ziele:**
		Vergleich beider Behandlungsgruppen bezüglich:
		• Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden während der Hauptphase
		  ○ Die Blutungsrate ist definiert als die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden während der jeweiligen Beobachtungszeiträume.
		  ○ Im Allgemeinen wird eine behandelte Blutungsepisode als jede Blutungsepisode definiert, bei der zwischen dem Beginn und dem Ende der Blutung der Einsatz eines Gerinnungsfaktor-haltigen Produkts berichtet wurde.
		  ○ Mehrere Blutungen, die zum gleichen Zeitpunkt auftreten, werden als eine Blutungsepisode gezählt. Zudem werden die Endpunkte keine erneuten Blutungen einschließen.
		  ○ Eine erneute Blutung ist definiert als eine Blutungsepisode (Verschlimmerung des Zustands der Blutungsstelle, z. B. Schwellung, Schmerzen), die innerhalb von 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung einer vorherig behandelten Blutungsepisode (oder erneuten Blutung) an derselben anatomischen Lokalisation beginnt.
		  ○ Es ist zu beachten, dass mehr als eine erneute Blutung im Zusammenhang mit der gleichen Blutung stehen kann. Wenn eine Blutung an derselben Lokalisation mehr als 72 Stunden nach Beendigung der Behandlung einer vorherigen Blutung oder einer erneuten Blutung an derselben Lokalisation auftritt, wird die Blutung als neue Blutungsepisode definiert.
		
		Sekundäre Ziele:
		Vergleich beider Behandlungsgruppen bezüglich:
		• Veränderungen gegenüber Baseline im „Short-Form-36 Health Survey-Version 2 Acute (SF-36v2)“-Fragebogen (Items „körperliche Schmerzen“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“)
		• Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden
		• Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		• Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen • Anzahl unerwünschter Ereignisse/schwerwiegender unerwünschter Ereignisse /Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Anzahl thromboembolischer Ereignisse • Anzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen • Anzahl der Reaktionen an der Injektionsstelle • Anzahl Patienten mit Antikörpern gegen Concizumab • Pharmakokinetische und pharmakodynamische Endpunkte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen für den primären Endpunkt für die Patienten in den Armen 1 und 2 wurden auf der Grundlage des Full Analysis Set (FAS) anhand negativer Binomialverteilung mit dem Logarithmus der Expositionszeit als Parameter und der Behandlung als Faktor ermittelt. Unter der Annahme von jährlichen Blutungsraten von 18 bzw. 3-5 für die Patienten mit Bedarfsbehandlung bzw. für die mit Concizumab behandelten Patienten und unter der Annahme einer jährlichen Streuung (Overdispersion) von 13, beträgt die Power für eine Überlegenheit der Concizumab-Prophylaxe mindestens 88 % bei 28 Patienten in der Concizumab-Gruppe und 14 Patienten in der Vergleichsgruppe.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Interimsanalyse durchgeführt. Die Analysen werden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: • Primärer Datenschnitt: nach Abschluss der Hauptphase • Datenschnitt nach 56 Wochen (inkl. Extensionsphase) • nach Ende der Extensionsphase
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisiert wurden nur Probanden, die vor der Studie als Routinebehandlung eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten erhielten und entweder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		• aus der nicht-interventionellen Phase-III-Studie Explorer6[30] in die Explorer7 überführt wurden ODER • in den letzten 24 Wochen vor Screening ≥ 6 oder in den letzten 52 Wochen vor Screening ≥ 12 dokumentierte behandelte Blutungen hatten. **Stratifizierung der Randomisierung nach:** • Hämophilie-Typ (HAwI, HBwI) • Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden) Die Stratifizierung der randomisierten Patienten der Studien-Arme 1 und 2 erfolgte ebenfalls durch IWRS.
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	Die Randomisierung wurde zentral mittels eines IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:2 durchgeführt.
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?	Das Studienpersonal hat die klinischen Stratifizierungsfaktoren in das elektronische Datenerfassungssystem eingegeben. Die Randomisierung wurde schließlich durch ein IWRS durchgeführt.
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 Open-Label-Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	

[30] NN7415-4322 = Explorer6 (NCT03741881): Nicht-interventionelle Phase-III-Studie bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren sowie Hämophilie B mit und ohne Inhibitoren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt</u> Der primäre Endpunkt, Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden während der Hauptphase, wird mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells analysiert. Das Signifikanzniveau beträgt α = 5%. Die Überlegenheit der Concizumab-Prophylaxe gegenüber keiner Prophylaxe wird festgestellt, wenn das zweiseitige 95% Konfidenzintervall des Behandlungsverhältnisses Unterhalb von 1 ist. Der mit diesem Endpunkt verbundene Effekt wird durch den Vergleich der Anzahl der behandelten Blutungen zwischen den Armen 1 und 2 auf der Grundlage des FAS unter Verwendung einer negativen Binomialregression geschätzt. Das Modell wurde adjustiert nach Anzahl der Blutungen als Funktion des randomisierten Behandlungsschemas, der Art der Hämophilie (HAwI oder HBwI), der Blutungshäufigkeit (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den letzten 24 Wochen vor dem Screening) und als offset ist der Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums in das Modell eingeflossen. • Beobachtungszeitraum in Arm 1: Von der Randomisierung bis zum Beginn der neuen Concizumab-Dosierung in der Extensionsphase oder dauerhafter Beendigung der Behandlung • Beobachtungszeitraum in Arm 2 (exponiert gegenüber dem neuen Concizumab-Dosierungsschema): Beginn des neuen Concizumab-Dosierungsschemas bis zum Cut-off der primären Analyse oder bis zum dauerhaften Abbruch der Behandlung • Beobachtungszeitraum in Arm 2 (Patienten, bei denen die Behandlung nicht wieder aufgenommen wurde): Beginn des ersten Dosierungsschema bis zum endgültigen Absetzen der Behandlung <u>Sekundäre Endpunkte</u> Die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet (fixed-sequence). Um den Fehler 1. Art auf dem Niveau α = 5% zu kontrollieren, wurde in der folgenden festgelegten Reihenfolge getestet: 1. Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden während der Hauuptphase 2. SF36v2 - Körperliche Funktionsfähigkeit 3. SF36v2 - Körperliche Schmerzen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)[28]
		Der SF-36v2 wurde mit Hilfe eines Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM) ausgewertet. *Hinweis: Weitere Einzelheiten sind dem Studienprotokoll zu entnehmen*.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen wurden präspezifiziert: • Hämophilie-Typ: HAwI, HBwI • Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab: Patienten randomisiert vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab, Patienten randomisiert nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab Für den primären Endpunkt wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. *Hinweis: Die genauen Vorgehensweisen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.*
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten): a) N = 19 b) N = 14 (die mindestens 24 Wochen eine Bedarfsbehandlung erhalten haben) c) N = 19 Arm 2 (Concizumab-Prophylaxe): a) N = 33 b) N = 28 (die mindestens 32 Wochen mit einer Concizumab-Prophylaxe behandelt wurden) c) N = 33 Hinweis: Die Darstellung umfasst Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren und Hämophilie B mit Inhibitoren. Für die Nutzenbewertung und insbesondere die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt die separierte Betrachtung der Teilpopulationen (Flow-Chart siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Da für die Studienarme 3 und 4 keine Randomisierung stattgefunden hat, werden diese hier nicht aufgeführt.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation Explorer7 (NN7415-4311)**[28]
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart *Hinweis: Die Darstellung umfasst Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren und Hämophilie B mit Inhibitoren. Für die Nutzenbewertung und insbesondere die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt die separierte Betrachtung der Teilpopulationen.*
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieneinschluss des ersten Patienten: 21. Oktober 2019 Studieneinschluss des letzten Patienten: 27. Dezember 2021 Datum des Studienberichts: 01. Dezember 2022 (Datenschnitt am 13. Juni 2022)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

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

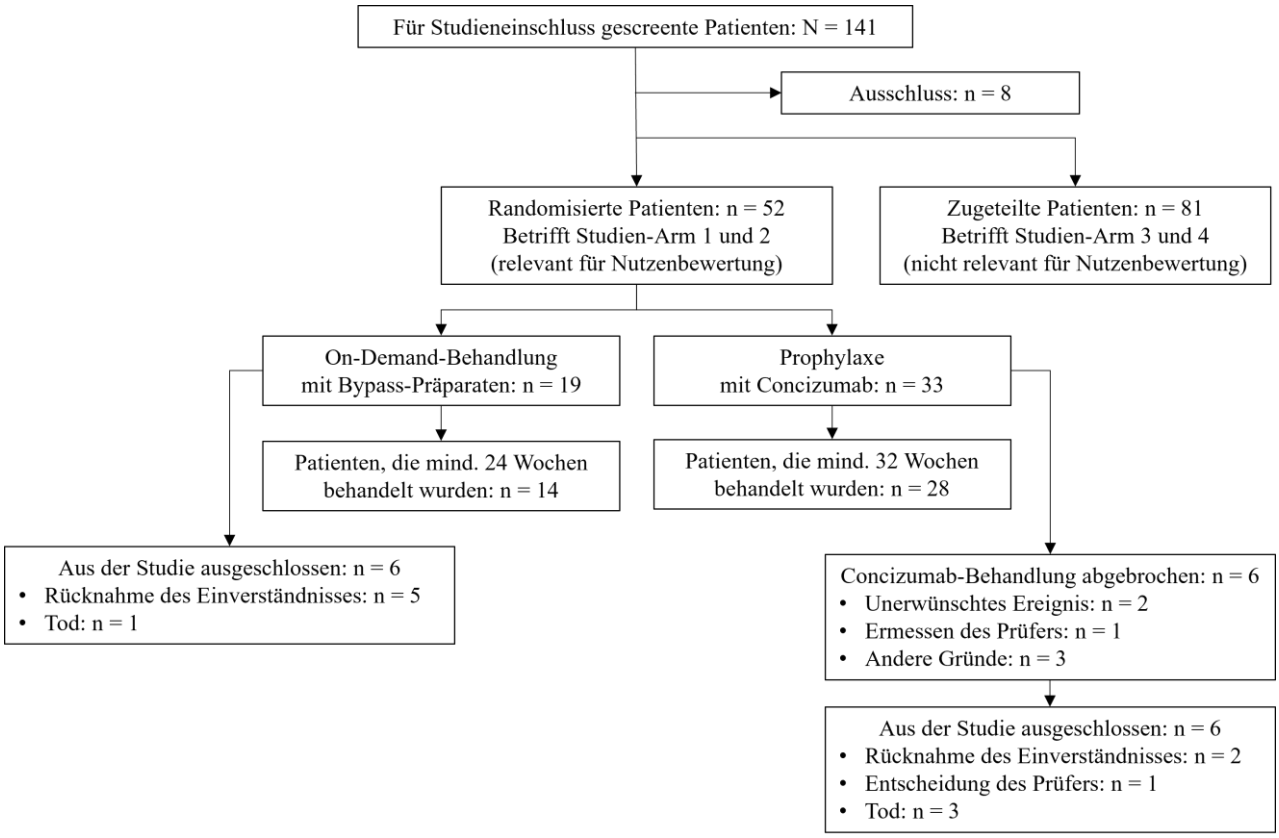


Abbildung 4-7: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie Explorer7

Analyse-Population für das Nutzendossier (HAwI + HBwI): „On-Demand-Behandlung mit Bypass-Präparaten: n = 19“ und „Prophylaxe mit Concizumab: n = 33“

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Explorer7 (NN7415-4311)

Studie: Explorer7 (NN7415-4311)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Report Trial ID: NN7415-4311 Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors	A

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:

Bei der Studie Explorer7 (NN7415-4311) multizentrische, offene, randomisierte, Phase-III-Studie mit insgesamt 4 Studien-Armen, wobei nur die Studien-Arme 1 und 2 randomisiert waren

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines Interactive Web Response System (IWRS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie Explorer7 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte Studie. Patienten, die für die Arme 1 und 2 infrage kamen, werden nach dem Zufallsprinzip unter Verwendung eines Interactive Web Response System (IWRS) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgt 1:2 für eine Bedarfsbehandlung (On-Demand-Behandlung) mit Bypass-Präparaten (Arm 1) bzw. für eine Prophylaxe mit Concizumab (Arm 2). Für die vorliegende Fragestellung sind lediglich die Arme 1 und 2 relevant und werden daher im Folgenden dargestellt.
Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert.
Das Verzerrungspotential der Studie Explorer7 wird deshalb als insgesamt niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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:

Die Daten zur Gesamtmortalität wurden unverblindet erhoben. Das Versterben eines Patienten, das als Ereignis dem Endpunkt „Gesamtüberleben" zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung des Gesamtüberlebens sind daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten sowie der Interpretation des Endpunkerhebers. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand des mSAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, für die Daten vorliegen, die sich auf die Zeit nach Wiederaufnahme der Studie beziehen. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt „Gesamtmortalität" adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Da demnach beim Endpunkt „Gesamtmortalität" von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die fehlende Verblindung eine untergeordnete Rolle und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Behandelte Blutungsepisoden

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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:

Der Endpunkt „behandelte Blutungsepisoden“ wurde anhand des mFAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer ohne Berücksichtigung der Daten zum Studienzeitraum vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata
analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt „behandelte Blutungsepisoden“ adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Da behandelte Blutungsepisoden objektiv und eindeutig anhand der Notwendigkeit einer Behandlung evaluierbar sind, spielt die fehlende Verblindung eine untergeordnete Rolle und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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:

Die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ wurden mittels der Fragebögen PGI-C, PGI-S und PROMIS operationalisiert und unverblindet erhoben. Die Auswertung wurde anhand des mFAS vorgenommen, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ adäquat umgesetzt. Da die Endpunkte auf der Selbsteinschätzung der Patienten beruht, kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Rücklaufquoten für alle Fragebögen Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist wegen der fehlenden Verblindung als hoch einzuschätzen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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:

Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mittels der Fragebögen SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM operationalisiert und unverblindet erhoben. Die Auswertung wurde anhand des mFAS vorgenommen, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ adäquat umgesetzt. Da die Endpunkte auf der Selbsteinschätzung der Patienten beruht, kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist wegen der fehlenden Verblindung als hoch einzuschätzen.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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:

Die Endpunkte zur Sicherheit wurden durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der unerwünschten Ereignisse (UE) gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 24.1 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dokumentiert. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Endpunkte zur Sicherheit wurden anhand des mSAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung zusammengefasst, die sie tatsächlich erhalten hatten. Numerisch entspricht das mSAS dem mFAS. Demnach wird für die Endpunkte der Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei unerwünschten Ereignissen (UE) ist die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen. Für UE, die als schwere UE klassifiziert wurden oder den Kriterien eines schwerwiegenden UE (SUE) genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial minimiert werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit dennoch als hoch bewertet.

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 Patientenanzahlen 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: