

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 B

*Routineprophylaxe von Blutungen
bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren
mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B
(Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Hemmkörper*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	31
4.2.5.3 Meta-Analysen	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	38
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	40
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	43
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	45
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	48
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	54

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	56
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	57
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	57
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	57
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	58
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	63
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	64
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	64
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	65
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	66
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	66
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	66
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	70
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	71
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	71
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	71
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	71
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	71
4.6	Referenzliste.....	73
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		79
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		83
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		86
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		88

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	95
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	121
Anhang 4-G : Ergänzende Darstellung der teilrandomisierten klinischen Studie	
Explorer8	137

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	13
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	55
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	56
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	58
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	59
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	61
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	62
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	64
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	65
Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	70
Tabelle 4-30 (Anhang 4-E): Studiendesign und -methodik für Studie Explorer8 (NN7415-4307).....	96
Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Explorer8 (NN7415-4307).....	122
Tabelle 4-32: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden	138
Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Ergänzende teilrandomisierte klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – Ergänzende teilrandomisierte klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – Ergänzende teilrandomisierte klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-36: Übersicht zur Patiententverteilung in der Studie Explorer8 nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab	160
Tabelle 4-37: Operationalisierung für den Endpunkt „Gesamtmortalität“	165
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „behandelte Blutungsepisoden“	166
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „behandelte Blutungsepisoden“ in ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „behandelte Blutungsepisoden“ aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“	169

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ erhoben mittels PGI-C, PGI-S und PROMIS in ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ erhoben mittels PGI-C und PGI-S zu Woche 24 aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ erhoben mittels PROMIS aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung von Baseline bis Woche 24 für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ erhoben mittels PROMIS über den Beobachtungszeitraum aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“	176
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM in ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-50: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung von Baseline bis Woche 24 für den Endpunkt „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM über den Beobachtungszeitraum aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-52: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	190
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 und Woche 32 aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT“ zu Woche 24 und Woche 32 aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „milde unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT“ zu Woche 24 und Woche 32 aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB	200
Tabelle 4-58: Übersicht über die p-Werte der post-hoc durchgeführten Interaktionstests für alle Endpunkte der ergänzenden teilrandomisierten klinischen Studie	201

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Abbildung 4-2: Flow-Chart nach CONSORT für Patienten mit schwerer Hämophilie A (HA) der teilverrandomisierten klinischen Studie Explorer8 (relevante Analysenpopulation gemäß dem ITT-Prinzip n = 9 [Kontrolle] und n = 18 [Concizumab]).....	119
Abbildung 4-3: Flow-Chart nach CONSORT für Patienten mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (HB) der teilverrandomisierten klinischen Studie Explorer8 (relevante Analysenpopulation gemäß dem ITT-Prinzip n = 12 [Kontrolle] und n = 24 [Concizumab]).....	120
Abbildung 4-4: Schematische Darstellung der Studie Explorer8	158

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BE	Bethesda-Einheiten
BMI	Body-Mass-Index
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
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
ePRO	Electronic patient-reported outcomes
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HA	Hämophilie A
HB	Hämophilie B
Hemo-TEM	Haemophilia Treatment Experience Measure
H-PPQ	Haemophilia Patient Preference Questionnaire
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention-to-treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LS	Least square
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minuten
Min	Minimum
ml	Milliliter
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
NBB	Nicht berechenbar
NCT	National Clinical Trials
n.d.	Nicht definiert
OD	Odds Ratio
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OnD	Bedarfsbehandlung (on Demand)
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PPX	Prophylaxe
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q1	1. Quartil

Abkürzung	Bedeutung
Q3	3. Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36v2	Short-Form-36 Health Survey-Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
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
V	Visite
VerfO	Verfahrensordnung
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 (Alhemo®) wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit:

- Schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper
- Mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Hemmkörper [1].

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (HB) ohne Faktor-IX-Hemmkörper (FIX-Hemmkörper) ab einem Alter von 12 Jahren.

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde im Beratungsgespräch am 09. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-309) für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB (FIX-Restaktivität ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten (Kurzform: Faktorpräparate bzw. FIX-Präparate) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt [2].

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

- Was ist der medizinische Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) von Concizumab bei der Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper gegenüber einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten?

Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der bestverfügbaren Evidenz dargestellt werden. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend sind Studien höchster Evidenzstufe randomisierte, kontrollierte Studien (Randomised Controlled Trial, RCT).

Datenquellen

Es wurde eine systematische Recherche durchgeführt, um die bestverfügbare Evidenz für die oben formulierte Fragestellung zu ermitteln. Im Rahmen der systematischen bibliographischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in den Cochrane-Datenbanken wurden keine relevanten Studien im Teilanwendungsgebiet B, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab herangezogen werden könnten, identifiziert. Auch 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 ergab keinen Suchtreffer.

Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, in Anhang 4-G des vorliegenden Modul 4B dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird dementsprechend in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie wird daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Kriterien definiert, um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Diese Selektionskriterien beziehen sich auf Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, des Studienstatus, der Studiendauer, der Sprache und des Publikationstyps. Eingeschlossene Studien mussten alle nachfolgend genannten Kriterien erfüllen. Studien wurden ausgeschlossen, wenn mindestens eines der genannten Kriterien nicht erfüllt war.

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit direktem Vergleich von Concizumab gegenüber der zVT (Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten) dargestellt.

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

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper	E1	Nicht E1, insbesondere: Patienten unter 12 Jahre Patienten mit Hemmkörper Andere Erkrankung	A1
Intervention	Concizumab gemäß Fachinformation	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere Therapien Von der Fachinformation abweichende Behandlung	A2
Vergleichstherapie	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten	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

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Studientyp	RCT	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	Volltextpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. <i>Review</i>), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A9
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; HB: Hämophilie B; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Studiendesign der ergänzend dargestellten Studie Explorer8

Das Design und die Methodik der Studie Explorer8 werden in Anhang 4-G und entsprechend der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Vorgaben (Items 2b bis 14) in Anhang 4-E ausführlich beschrieben.

Die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte werden ebenfalls ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Die Bewertung der Aussagekraft der ergänzend dargestellten Studie Explorer8 erfolgte getrennt auf Studien- und Endpunktebene und wurde in Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-F) dokumentiert.

Die Studie Explorer8 (NN7415-4307) ist eine teilrandomisierte kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Ziel der Studie war die Demonstration der Überlegenheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (HA) (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper oder mittelschwerer / schwerer HB (FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper. Patienten mit einer HA oder HB und einer dokumentierten Behandlung mit Faktorpräparaten wurden dazu im Verhältnis 1:2 in den Studien-Arm 1 bzw. Studien-Arm 2 randomisiert:

- Bedarfsbehandlung mit FVIII-/ FIX-Präparaten (Studien-Arm 1: Kontrolle)
oder
- Routineprophylaxe mit Concizumab (Studien-Arm 2: Concizumab).

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

Zusätzlich umfasst die Studie Explorer8 zwei weitere nicht-randomisierte Arme, in welchen Patienten ebenfalls eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhielten (Studien-Arm 3 und Studien-Arm 4).

Die Studie Explorer8 ist in folgende Phasen unterteilt:

- Screeningphase: 3 Wochen
- Hauptphase: 24 Wochen (Studien-Arm 1) bzw. 32 Wochen (Studien-Arme 2–4)
- Extensionsphase: bis zu 353 Wochen (Studien-Arm 1, inklusive Dosisfindung der Erhaltungsdosis von Concizumab) bzw. 345 Wochen (Studien-Arme 2–4)
- Nachbeobachtungsphase: 7 Wochen.

Alle Patienten durchliefen zunächst eine 3-wöchige Screeningphase. Die anschließende Hauptphase der Studie betrug im Kontroll-Arm (Studien-Arm 1) 24 Wochen und in den Interventions-Armen (Studien-Arme 2, 3 und 4) 32 Wochen. Die Hauptphase der Interventions-Arme ist im Vergleich zum Kontroll-Arm um 8 Wochen länger, da in diesen Studien-Armen zunächst eine 5–8 Wochen andauernde Dosisanpassung von Concizumab stattfand, die dazu diente, die patientenindividuelle Erhaltungsdosis mithilfe einer validierten in-vitro-Diagnostik zu ermitteln. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab für bis zu 353 Wochen zu erhalten. Dabei setzten Patienten aus den Studien-Armen 2–4 die Behandlung unter Beibehaltung der Erhaltungsdosis von Concizumab aus der Hauptphase der Studie fort. Für Patienten aus dem Studien-Arm 1 wurde zunächst, analog zum Vorgehen in den Studien-Armen 2–4 während der Hauptphase, innerhalb von 5–8 Wochen, zunächst die patientenindividuelle Erhaltungsdosis von Concizumab bestimmt. Im Anschluss an die Extensionsphase wurden alle Patienten über 7 Wochen nachbeobachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Concizumab für Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ($\text{FIX} \leq 2\%$) ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren ist mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) bereits nachgewiesen.

Da für Concizumab keine Studien im Teilanwendungsgebiet B vorliegen, die einen Vergleich zur vom G-BA definierten zVT ermöglichen, kann formal kein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden. Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FVIII- / FIX-Präparaten vergleicht, im Anhang 4-G dargestellt.

Da die Vergleichstherapie der verfügbaren Evidenz nicht der vom G-BA festgelegten zVT entspricht, ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschränkt, sodass lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Nach aktuellem Stand der medizinischen Forschung handelt es sich bei der HB um eine schwere, derzeit unheilbare Erkrankung, die einer lebenslangen Behandlung bedarf. Die lebenslang erhöhte Blutungsneigung führt bei den Patienten zu einer erhöhten Morbidität [3]. HB ist durch das Auftreten spontaner oder traumatischer Blutungen charakterisiert, die potenziell lebensbedrohlich sein können [4, 5]. Die Erkrankung ist auf einen Mangel an FIX zurückzuführen [6], welcher durch Veränderungen im FIX-Gen bedingt ist [3, 7]. Ziele der medikamentösen Therapie der HB sind die Verhütung und Behandlung von Blutungen, die Reduzierung aller damit verbundenen Komplikationen und Folgeschäden sowie der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Gelenkfunktionen. Den Patienten soll ein weitgehend normales Leben mit bestmöglicher Lebensqualität ermöglicht werden [8].

Trotz des Einsatzes von FIX-Präparaten in der prophylaktischen Substitutionstherapie der HB, bleibt die vollständige Verhinderung von Blutungsereignissen für viele Patienten ein bislang unerreichtes Ziel [9]. Einige Patienten erleiden weiterhin Durchbruchblutungen, die sowohl klinisch manifest als auch subklinisch unbemerkt auftreten können. Klinische Daten bestätigen, dass die derzeit verfügbaren FIX-Präparate nicht bei allen Patienten eine vollständige Blutungskontrolle ermöglichen. Dies unterstreicht den Bedarf an innovativen therapeutischen Ansätzen [10].

Im Rahmen der FIX-Substitutionstherapie ist zudem die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FIX, die als häufigste Komplikation gilt, ein zentrales Problem. Hemmkörper können mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 14 % bei HB-Patienten beobachtet werden [11-13]; bei Patienten mit schwerer HB in 3–10 % der Fälle [8, 14]. Sie reduzieren die Wirksamkeit der Routineprophylaxe erheblich und machen die Therapie ineffektiv. In solchen Fällen kann zur Elimination der Hemmkörper eine Immuntoleranztherapie (ITT) notwendig werden, mit dem Ziel, wieder eine Toleranz gegen den Gerinnungsfaktor zu induzieren [3, 8]. Hierfür stehen gemäß Leitlinie Protokolle mit hoher und niedriger Faktor-Konzentratdosis zur Verfügung, wenngleich für HB keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen wird [8].

Neben der therapeutischen Wirksamkeit stellt auch der Verabreichungsmodus eine nicht zu vernachlässigende Limitation derzeitiger Therapieoptionen dar. Die intravenöse Infusion von

Faktorpräparaten ist zeitaufwendig, erfordert einen venösen Zugang und wird durch die Häufigkeit der Infusionen von vielen Patienten als schmerzhaft und belastend empfunden. Die Therapieadhärenz ist als Folge häufig unzureichend [3]. Eine hohe Therapieadhärenz ist von entscheidender Bedeutung, um eine optimale Behandlung zu ermöglichen.

Infolgedessen zielt auch die zukünftige Therapie der mittelschweren und schweren HB darauf ab, weg von der intravenösen Darreichung hin zu subkutan zu verabreichenden Medikamenten überzugehen, welche nicht auf die Faktorsubstitution abzielen und für die Patienten eine weniger belastende Applikationsform darstellen [15]. Bislang gab es in der Indikation HB jedoch keine zugelassenen subkutan zu verabreichenden Medikamente. Seit 2024 steht mit Marstacimab erstmals ein subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper zur Routineprophylaxe der schweren HB (FIX < 1 %) ohne Inhibitoren zur Verfügung. Die Rolle von Marstacimab im Versorgungsalltag von HB-Patienten ist derzeit jedoch noch nicht abschätzbar. Für Patienten mit einer mittelschweren HB stellt die Zulassung von Concizumab erstmals die Möglichkeit einer subkutanen Antikörpertherapie dar. Insgesamt wird deutlich, dass im Hinblick auf eine nicht intravenöse Darreichungsform ein hoher medizinischer Bedarf bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer HB besteht [15].

Concizumab bietet eine innovative Behandlungsoption, die auf einem von **FIX-unabhängigen Wirkmechanismus** basiert und somit eine effektive Routineprophylaxe von Blutungen bei mittelschwerer und schwerer HB ermöglicht, **unabhängig vom Hemmkörperstatus**. Durch die Bindung an die Kunitz-2-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) reduziert Concizumab dessen hemmende Wirkung auf FXa, was eine ausreichende Hämostase fördert. Diese innovative Wirkweise bietet eine effektive Blutungskontrolle im Rahmen der Routineprophylaxe bei FIX-Mangel. Concizumab wird, im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln in diesem Anwendungsgebiet, **subkutan in einem einfach zu handhabenden, vorgefüllten Multidose-Pen angewendet**, der **bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden kann und keine aufwendige Applikationsvorbereitung** erfordert [1]. Mit der Behandlung durch Concizumab kann somit die Therapiebelastung durch eine weniger invasive, einfachere, flexiblere Verabreichungsform reduziert werden.

Concizumab adressiert somit den medizinischen Bedarf für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne Hemmkörper somit in mehrerlei Hinsicht [1]:

- Concizumab ist zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer schweren HA oder einer mittelschweren / schweren HB mit und ohne Hemmkörper zugelassen. Concizumab kann somit sowohl unabhängig vom Typ der Hämophilie (A oder B), als auch vom Hemmkörperstatus des Patienten (mit und ohne Hemmkörper) eingesetzt werden.
- Concizumab stellt aufgrund seiner innovativen, von FIX-unabhängigen Wirkungsweise (siehe Modul 2) eine neue, zugelassene Behandlungsoption zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer HB dar. Concizumab stellt somit eine dringend benötigte faktorunabhängige Erweiterung der Therapielandschaft für Patienten mit HB dar und führt darüber hinaus nicht zur Entwicklung von FIX-

Hemmkörpern. Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsaktivität des Patienten ist nach Verabreichung nicht erforderlich [1], was einen wesentlichen Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten leistet und potenziell zu einer verbesserten Lebensqualität führt.

- Concizumab gewährleistet eine individuelle Dosisanpassung, um für jeden Patienten den optimalen Concizumabspiegel im Plasma sicher zu stellen.
- In klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Concizumab verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.
- Die Applikation von Concizumab erfolgt als einmal tägliche subkutane Injektion durch einen vorgefüllten Multidose-Pen, was eine schnelle und einfache Verabreichung ermöglicht, gegenüber einer belastenden, komplizierteren, intravenösen Gabe. Zusätzlich entfällt eine aufwendige Vorbereitung der Applikation. Concizumab kann dabei zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht werden.
- Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden und steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßigem Behandlungsbedarf das tägliche Leben von Patienten vereinfacht und ihnen maximale Flexibilität bezüglich der Lagerung gewährleistet.
- Der Alhemo®-Fertigpen ist zur Verwendung besonders kurzer (4 mm) und schmaler (bis zu 32G) Injektionsnadeln geeignet. Die Kürze und der Durchmesser der Nadel reduzieren die Schmerzbelastung durch Injektionen und verringern zudem das Risiko, versehentlich intramuskulär, anstatt subkutan zu injizieren.

Concizumab stellt somit eine bedeutende und innovative Erweiterung der Behandlungsoptionen für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper dar. Für Patienten mit einer mittelschweren HB steht durch Concizumab nun erstmals ein subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper zur Routineprophylaxe als Therapieoption zur Verfügung. Durch die Zulassung von Concizumab wird für Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ein derzeit ungedeckter medizinischer Bedarf an Präparaten mit vereinfachter Anwendung bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz adressiert.

Zusammenfassend liegt für Concizumab ein Zusatznutzen vor, der sich insbesondere anhand der vorteilhaften Produkteigenschaften ableiten lässt, die sich mit der zulassungsbegründenden teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8 belegen lassen. Aufgrund der fehlenden Evidenz im Vergleich zur vom G-BA definierten zVT lässt sich der Zusatznutzen jedoch nicht quantifizieren.

Insgesamt wird für Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ($\text{FIX} \leq 2 \%$) ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren 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 zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren HA ohne FVIII-Hemmkörper oder einer mittelschweren / schweren HB ohne FIX-Hemmkörper [1].

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper.

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für das Teilanwendungsgebiet A (schwere HA) findet sich in Modul 4A.

Vom G-BA wurde im Beratungsgespräch am 09. Februar 2023 für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparate als zVT festgelegt [2].

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

- Was ist der medizinische Zusatznutzen von Concizumab bei der Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper gegenüber einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten?

Dazu werden patientenrelevante Endpunkte auf Basis der für das Anwendungsgebiet bestverfügbaren Evidenz dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Es wurden Kriterien definiert, um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Diese Selektionskriterien beziehen sich auf Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, des Studienstatus, der Studiendauer, der Sprache und des Publikationstyps. Eingeschlossene Studien mussten alle nachfolgend genannten Kriterien erfüllen. Studien wurden ausgeschlossen, wenn mindestens eines der genannten Kriterien nicht erfüllt war.

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit direktem Vergleich von Concizumab gegenüber der zVT (Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten) dargestellt.

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

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper	E1	Nicht E1, insbesondere: Patienten unter 12 Jahre Patienten mit Hemmkörper Andere Erkrankung	A1
Intervention	Concizumab gemäß Fachinformation	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere Therapien Von der Fachinformation abweichende Behandlung	A2
Vergleichstherapie	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten	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	RCT	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	Volltextpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. <i>Review</i>), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A9
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; HB: Hämophilie B; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien***Patientenpopulation***

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation Patienten mit mittelschweren / schweren HB ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren. Seit 2024 ist Concizumab (Alhemo®) bereits für die Blutungsprophylaxe von HA und HB mit

Hemmkörpern zugelassen. Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung um schwere HA bzw. mittelschwere / schwere HB ohne Hemmkörper vorgelegt.

Im Folgenden beschränken sich die Angaben ausschließlich auf das für das vorliegende Modul 4B relevante Teilanwendungsgebiet mittelschwere / schwere HB (Teilanwendungsgebiet B).

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 Aufsattdosis 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 eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten gemäß den jeweiligen Fachinformationen.

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 [16] vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit. Es werden daher nur Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt untersucht haben.

Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) [16]. Die Informationsbeschaffung wird daher lediglich für Studien der höchsten Evidenzstufe (RCTs) durchgeführt.

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 beigelegt werden [17].

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 03.07.2025 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Central Register of Controlled Trials. Die Suchstrategie wurde für die jeweilige Datenbank adaptiert. In MEDLINE und EMBASE wurde die Suchstrategie mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt [18]. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Eine Liste zu den ausgeschlossenen Volltext-Publikationen befindet sich in Anhang 4-C.

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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichun-

gen 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 am 03.07.2025 entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, CTIS und über WHO-ICTRP 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. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

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 EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) am 03.07.2025 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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 03.07.2025 durchgeführt.

Im Anwendungsgebiet mittelschwere / schwere HB ohne FIX-Hemmkörper wurde kein relevantes Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Concizumab identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die 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. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-C.

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. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

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.

Für die Nutzenbewertung von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren konnte im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2 und der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 keine relevante RCT identifiziert werden. Die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8 vergleicht die Wirksamkeit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten. Die vom G-BA definierte zVT wird dementsprechend in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Aus Gründen der Transparenz werden die Ergebnisse der teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8 jedoch in Anhang 4-G dargestellt.

Die Verzerrungsaspekte und das Verzerrungspotenzial der Explorer8 werden entsprechend den Anforderungen des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet. Für die Einstufung der Verzerrungsaspekte wurde die Checkliste in Anhang 4-F genutzt. Die Verzerrungsaspekte werden dabei endpunktübergreifend (auf Studienebene) und endpunktspezifisch eingeschätzt. Als Bewertungsgrundlage wurden die zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienprotokoll, Studienbericht und statistischem Analyseplan genutzt.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns ein, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Behandlern. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll und im Studienbericht verglichen. Die Transparenz der Beschreibung sowie die Durchführung der Methodik und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und zu weiteren

potenziell verzerrenden Aspekten berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes qualitativ verändert hätten.

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-Statements⁴ 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.

Das Design und die Methodik der ergänzend dargestellten teilrandomisierten klinischen Studie Explorer⁸ werden entsprechend der Vorgaben für Abschnitt 4.3.1.2.1 in Anhang 4-G sowie in Anhang 4-E anhand der Items 2b bis 14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung

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.

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.

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.

Für die Nutzenbewertung von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei mittelschwerer / schwerer HB für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren konnte im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2 und der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 keine relevante RCT identifiziert werden. Die Darstellung der Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte entfällt daher.

Die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8 vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten. Die vom G-BA definierte zVT wird dementsprechend in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Aus Gründen der Transparenz werden die Ergebnisse der Explorer8 jedoch in Anhang 4-G dargestellt. Daher werden die Patientencharakteristika, die statistischen Methoden, sowie die Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte der Explorer8 in Anhang 4-G 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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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, Boukhemair 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.*

Nicht zutreffend.

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 4-3: 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
Explorer8	ja	ja	laufend	Studiendauer: ca. 6,5 Jahre (11/2019 bis 06/2026) Datenschnitt primäre Analyse: 12.07.2022 Weitere Analysen: <ul style="list-style-type: none"> • nach 56 Wochen (27.12.2022) • nach Ende der Extensionsphase 	<u>Studien-Arm 1</u> (randomisiert) Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten <u>Studien-Arm 2</u> (randomisiert) Concizumab <u>Studien-Arm 3^a</u> (nicht randomisiert) Concizumab <u>Studien-Arm 4^a</u> (nicht randomisiert) Concizumab
a: Nicht für die Nutzenbewertung relevant					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 4-3 haben den Stand vom 03.07.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Explorer8	E3: Die Behandlung im Vergleichsarm erfolgte nicht mit einer Routinene prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten
E: Einschlusskriterium; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX	

Aus Gründen der Transparenz werden die Ergebnisse der teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8 zur Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB in Anhang 4-G 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 03.07.2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 132 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft.

Anschließend wurden 11 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 kein für die Nutzenbewertung geeigneter Volltext identifiziert werden. In der zulassungsbegründenden teilrandomisierten, klinischen Studie Explorer8 ist die vom G-BA definierte zVT für Patienten mit schwerer HA nicht umgesetzt. Daher kann die Studie für die Nutzenbewertung formal nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der Studie Explorer8 werden für die Teilpopulation der Patienten mit einer schweren HA in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

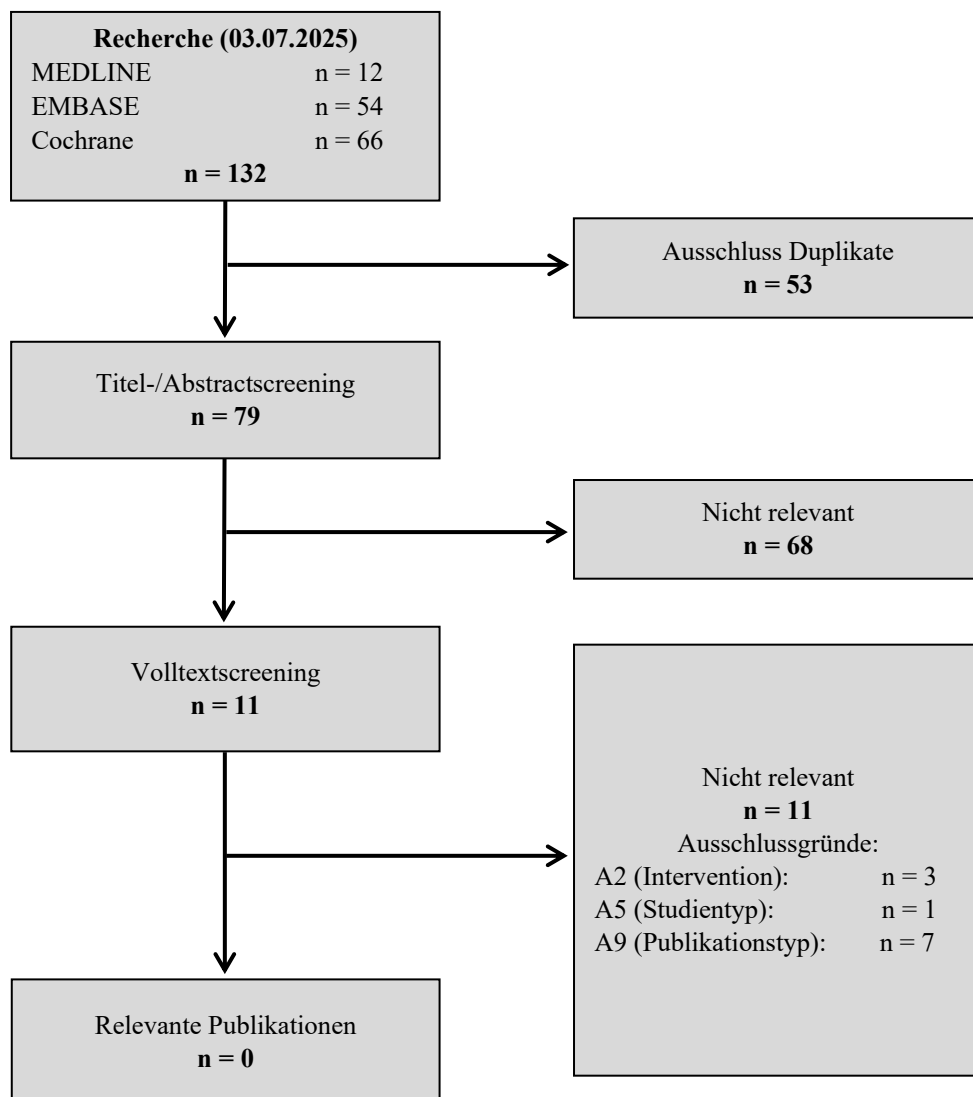


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-3) 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 4-5: 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 Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^b				
<p>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.</p> <p>b: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p>				
EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; NCT: National Clinical Trial; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 03.07.2025.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, CTIS und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 125 Registereinträge identifiziert. Die Studien wurden anhand der vordefinierten

Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) 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 zulassungsbegründenden teilrandomisierten, klinischen Studie Explorer8 liegen mehrere Studienregistereinträge vor [19-23]. Da die zVT für Patienten mit schwerer HA in der Studie Explorer8 nicht umgesetzt ist, wird die Studie in Anhang 4-G 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 4-3) 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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^b				
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>b: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p>				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 03.07.2025.

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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^e						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p>						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a						
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a			
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.			
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika</i> <i>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a				
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; m: männlich; w: weiblich; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-11: 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			
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a							
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.							
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, HB: Hämophilie B, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbe- zogene Lebens- qualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a					
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.					
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a	
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a						
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a	
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a						
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teiltrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 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 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert ^a						
a: Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, für die im vorliegenden Modul 4B relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HB: Hämophilie B; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-21: 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
						Nicht zutreffend.

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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an

der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 formal keine Studien vor, die zu einem Vergleich zur vom G-BA bestimmten zVT und somit zur Bewertung des Zusatznutzens entsprechend §5 Abs. 3 AM-NutzenV herangezogen werden können.

Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, im Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Für das vorliegende Modul 4B ist nur die Teilpopulation HB 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 für Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ($\text{FIX} \leq 2\%$) ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen.

Da für Concizumab keine Studien im Teilanwendungsgebiet B vorliegen, die einen Vergleich zur vom G-BA definierten zVT ermöglichen, kann formal kein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT anhand von patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden. Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten vergleicht, im Anhang 4-G dargestellt.

Der Zusatznutzen von Concizumab besteht aus Produkteigenschaften des Wirkstoffes Concizumab, in Kombination mit einem innovativen Applikationssystem, die sich auch in der zulassungsbegründenden Studie Explorer8 zeigen.

Da die Vergleichstherapie der verfügbaren Evidenz nicht der vom G-BA festgelegten zVT entspricht, ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschränkt, sodass lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Nach aktuellem Stand der medizinischen Forschung handelt es sich bei der HB um eine schwere, derzeit unheilbare Erkrankung, die einer lebenslangen Behandlung bedarf. Die lebenslang erhöhte Blutungsneigung führt bei den Patienten zu einer erhöhten Morbidität [3]. HB ist durch das Auftreten spontaner oder traumatischer Blutungen charakterisiert, die potenziell lebensbedrohlich sein können [4, 5]. Die Erkrankung ist auf einen Mangel an FIX zurückzuführen [6], welcher durch Veränderungen im FIX-Gen bedingt ist [3, 7]. Ziele der medikamentösen Therapie der HB sind die Verhütung und Behandlung von Blutungen, die Reduzierung aller damit verbundenen Komplikationen und Folgeschäden sowie der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Gelenkfunktionen. Den Patienten soll ein weitgehend normales Leben mit bestmöglicher Lebensqualität ermöglicht werden [8].

Trotz des Einsatzes von FIX-Präparaten in der prophylaktischen Substitutionstherapie der HB, bleibt die vollständige Verhinderung von Blutungsereignissen für viele Patienten ein bislang unerreichtes Ziel [9]. Einige Patienten erleiden weiterhin Durchbruchblutungen, die sowohl klinisch manifest als auch subklinisch unbemerkt auftreten können. Klinische Daten bestätigen,

dass die derzeit verfügbaren FIX-Präparate nicht bei allen Patienten eine vollständige Blutungskontrolle ermöglichen. Dies unterstreicht den Bedarf an innovativen therapeutischen Ansätzen [10].

Im Rahmen der FIX-Substitutionstherapie ist zudem die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FIX, die als häufigste Komplikation gilt, ein zentrales Problem. Hemmkörper können mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 14 % bei HB-Patienten beobachtet werden [11-13]; bei Patienten mit schwerer HB in 3–10 % der Fälle [8, 14]. Sie reduzieren die Wirksamkeit der Routineprophylaxe erheblich und machen die Therapie ineffektiv. In solchen Fällen kann zur Elimination der Hemmkörper eine ITT notwendig werden, mit dem Ziel, wieder eine Toleranz gegen den Gerinnungsfaktor zu induzieren [3, 8]. Die Erfolgswahrscheinlichkeit der ITT ist abhängig vom maximalen Hemmkörpertiter und liegt insgesamt bei nur 51 bis 79 % [3, 8, 12]. Bei HB wird sie in der Literatur jedoch tendenziell als noch geringer eingeschätzt als bei HA. Einige Quellen berichten von Erfolgsraten zwischen lediglich 13–31 % [24], während einzelne Kliniken auch von Erfolgsquoten bis zu 86 % berichten [12].

Neben der therapeutischen Wirksamkeit stellt auch der Verabreichungsmodus eine nicht zu vernachlässigende Limitation derzeitiger Therapieoptionen dar. Die intravenöse Infusion von Faktorpräparaten ist zeitaufwendig, erfordert einen venösen Zugang und wird durch die Häufigkeit der Infusionen von vielen Patienten als schmerzhaft und belastend empfunden. Die Therapieadhärenz ist als Folge häufig unzureichend [3]. Eine hohe Therapieadhärenz ist von entscheidender Bedeutung, um eine optimale Behandlung zu ermöglichen.

Infolgedessen zielt auch die zukünftige Therapie der mittelschweren und schweren HB darauf ab, weg von der intravenösen Darreichung hin zu subkutan zu verabreichenden Medikamenten überzugehen, welche nicht auf die Faktorsubstitution abzielen und für die Patienten eine weniger belastende Applikationsform darstellen [15]. Bislang gab es in der Indikation HB jedoch keine zugelassenen subkutan zu verabreichenden Medikamente. Seit 2024 steht mit Marstacimab erstmals ein subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper zur Routineprophylaxe der schweren HB (FIX < 1 %) ohne Inhibitoren zur Verfügung. Die Rolle von Marstacimab im Versorgungsalltag von HB-Patienten ist derzeit jedoch noch nicht abschätzbar. Für Patienten mit einer mittelschweren HB stellt die Zulassung von Concizumab erstmals die Möglichkeit einer subkutanen Antikörpertherapie dar. Insgesamt wird deutlich, dass im Hinblick auf eine nicht intravenöse Darreichungsform ein hoher medizinischer Bedarf bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer HB besteht [15].

Concizumab bietet eine innovative Behandlungsoption, die auf einem von **FIX-unabhängigen Wirkmechanismus** basiert und somit eine effektive Routineprophylaxe von Blutungen bei mittelschwerer oder schwerer HB ermöglicht, **unabhängig vom Hemmkörperstatus**. Durch die Bindung an die Kunitz-2-Domäne des TFPI reduziert Concizumab dessen hemmende Wirkung auf FXa, was eine ausreichende Hämostase fördert. Diese innovative Wirkweise bietet eine effektive Blutungskontrolle im Rahmen der Routineprophylaxe bei FIX-Mangel. Concizumab wird, im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln in diesem Anwendungsgebiet, **subkutan in einem einfach zu handhabenden, vorgefüllten Multidose-Pen angewendet, der bis zu 4 Wo-**

chen bei Raumtemperatur gelagert werden kann und **keine aufwendige Applikationsvorbereitung erfordert** [1]. Mit der Behandlung durch Concizumab kann somit die Therapiebelastung durch eine weniger invasive, einfachere, flexiblere Verabreichungsform reduziert werden.

Concizumab adressiert somit den medizinischen Bedarf für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne Hemmkörper somit in mehrerlei Hinsicht [1]:

- Concizumab ist zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer schweren HA oder einer mittelschweren / schweren HB mit und ohne Hemmkörper zugelassen. Concizumab kann somit sowohl unabhängig vom Typ der Hämophilie (A und B), als auch vom Hemmkörperstatus des Patienten (mit und ohne Hemmkörper) eingesetzt werden.
- Concizumab stellt aufgrund seiner innovativen von FIX-unabhängigen Wirkungsweise (siehe Modul 2) eine neue, zugelassene Behandlungsoption zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer HB dar. Concizumab stellt eine dringend benötigte faktorunabhängige Erweiterung der Therapielandschaft für Patienten mit HB dar und führt darüber hinaus nicht zur Entwicklung von FIX-Hemmkörpern. Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsaktivität des Patienten ist nach Verabreichung nicht erforderlich [1], was einen wesentlichen Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten leistet und potenziell zu einer verbesserten Lebensqualität führt.
- Concizumab gewährleistet eine individuelle Dosisanpassung, um für jeden Patienten den optimalen Concizumabspiegel im Plasma sicher zu stellen.
- In klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Concizumab verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.
- Die Applikation von Concizumab erfolgt als einmal tägliche subkutane Injektion durch einen vorgefüllten Multidose-Pen, was eine schnelle und einfache Verabreichung ermöglicht, gegenüber einer belastenden, komplizierteren intravenösen Gabe. Zusätzlich entfällt eine aufwendige Vorbereitung der Applikation. Concizumab kann dabei zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht werden.
- Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden und steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßigem Behandlungsbedarf das tägliche Leben von Patienten vereinfacht und ihnen maximale Flexibilität bezüglich der Lagerung gewährleistet.

- Der Alhemo®-Fertigpen ist zur Verwendung besonders kurzer (4 mm) und schmäler (bis zu 32G) Injektionsnadeln geeignet. Die Kürze und der Durchmesser der Nadel reduzieren die Schmerzbelastung durch Injektionen und verringern zudem das Risiko, versehentlich intramuskulär, anstatt subkutan zu injizieren.

Concizumab stellt somit eine bedeutende und innovative Erweiterung der Behandlungsoptionen für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper dar. Für Patienten mit einer mittelschweren HB steht durch Concizumab nun erstmals ein subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper zur Routineprophylaxe als Therapieoption zur Verfügung. Durch die Zulassung von Concizumab wird für Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ein derzeit ungedeckter medizinischer Bedarf an Präparaten mit vereinfachter Anwendung bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz adressiert.

Zusammenfassend liegt für Concizumab ein Zusatznutzen vor, der sich insbesondere anhand der vorteilhaften Produkteigenschaften ableiten lässt, die sich wiederum mit der zulassungsbegründenden teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8 belegen lassen. Aufgrund der fehlenden Evidenz im Vergleich zur vom G-BA definierten zVT lässt sich der Zusatznutzen jedoch nicht quantifizieren.

Insgesamt wird für Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ($\text{FIX} \leq 2\%$) ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren 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 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
FIX: Blutgerinnungsfaktor FIX, HB: Hämophilie B	

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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 Pharma GmbH. Fachinformation Alhemo, Stand: 08/2025. 2025 [Zugriff am: 15.09.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025137/alhemo-r>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-309 Concizumab als Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B. 2023.
3. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.
4. George, L.A. and P.F. Fogarty, Gene therapy for hemophilia: past, present and future. Semin Hematol, 2016. 53(1): p. 46-54.
5. World Federation of Hemophilia (WFH). Annual Global Survey 2023. 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2525.pdf>.
6. Coppola, A., et al., Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. J Blood Med, 2010. 1: p. 183-95.
7. Miesbach, W., et al., Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int, 2019. 116(47): p. 791-798.
8. Bundesaerztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. 2020 [Zugriff am: 07.07.2025]; 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.
9. Cafuir, L.A. and C.L. Kempton, Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. Therapeutic Advances in Hematology, 2017. 8(10): p. 303-313.

10. Olasupo, O.O., et al., Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev, 2021. 8(8): p. Cd014201.
11. Franchini, M., C. Santoro, and A. Coppola, Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. Thromb Haemost, 2016. 116(1): p. 201-3.
12. 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.
13. Chan, A.K., et al., Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. Res Pract Thromb Haemost, 2020. 4(7): p. 1101-1113.
14. Oldenburg, J. and A. Pavlova, Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia, 2006. 12 Suppl 6: p. 15-22.
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 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 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025. 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf.
17. 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. 2025. 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2025-03-20_An2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.
18. 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.

19. CTIS. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors. 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506831-13-00>.
20. Euctr. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors. 2019 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36.
21. clinicaltrials.gov. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors. 2019 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082429>.
22. WHO-ICTRP (CTIS). Research study to look at how well the drug Concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506831-13-00&EUCT=2023-506831-13-00>.
23. WHO-ICTRP (Euctr). Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2019 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36.
24. Benson, G., et al., Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. Eur J Haematol, 2012. 88(5): p. 371-9.
25. Gualtierotti, R., L.P. Solimeno, and F. Peyvandi, Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2021. 19(9): p. 2112-2121.
26. Nacca, C.R., A.P. Harris, and J.R. Tuttle, Hemophilic Arthropathy. Orthopedics, 2017. 40(6): p. e940-e946.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf.
31. 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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a13-07_rapid-report_therapie-von-haemophilie-patienten.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9717/2023-08-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-906_TrG.pdf.
36. 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.
37. 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.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf.
41. 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.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3478/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_BAnz.pdf.
44. 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.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methodenpapier - Version 7.0. 2023.
46. 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.
47. 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.
48. Novo Nordisk. Clinical Trial Protocol, Trial ID: NN7415-4307, Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors, Trial Phase: 3a. 2019.

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	03.07.2025	
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	79
#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	81
#6	anti-TFPI OR antiTFPI OR “anti TFPI”	84
#7	“Alhemo”	5
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	153
#9	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.201.857
#10	#8 AND #9	12

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	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2025	
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	289
#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	2
#5	'mab-2021' OR 'mab 2021' OR mab2021	31
#6	'anti-tfpi' OR 'anti tfpi' OR antitfpi	200
#7	alhemo	5
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	457
#9	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.758.430
#10	#8 AND #9	54

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	03.07.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Concizumab	60
#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	68
#9	#8 in "Trials"	66

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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](http://www.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/ Studien- ergebnisdatenbank	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	03.07.2025	
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	03.07.2025	
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	03.07.2025	
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")	3

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	03.07.2025	
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")	97 Einträge für 30 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	P. Angchaisuksiri, S. von Mackensen, S. Apte, G. Benson, H. Eichler, A. Findley, et al. Concizumab prophylaxis in people with hemophilia A or B without inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer8 study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2025;9(2):102705.	A3
2.	J. Astermark, S. Apte, C. J. Lyu, A. Rhode Høgh Nielsen, S. Saulyte Trakymiene, J. J. Thaug Zaw, et al. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia A or B without Inhibitors: 56-Week Cut-Off Results of the Phase 3 explorer8 Study. Blood. 2023;142:2609.	A9
3.	G. Castaman, A. Abraham, P. Angchaisuksiri, L. Villarreal Martinez, K. Nogami, J. Sathar, 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
4.	A. K. Chan, C. Barnes, M. Mathias, S. Linari, F. J. Lopez Jaime, L. Hvitfeldt Poulsen, 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
5.	P. Chowdary, P. Angchaisuksiri, S. Apte, J. Astermark, G. Benson, A. K. C. Chan, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. The Lancet Haematology. 2024;11(12):e891-e904.	A3
6.	P. Chowdary, P. Angchaisuksiri, S. Apte, A. Chan, S. Jacobsen, V. Jimenez Yuste, et al. Concizumab Prophylaxis in Patients with Haemophilia A or B without Inhibitors: efficacy and Safety Results from the Primary Analysis of the Phase 3 Explorer8 Study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2023;7.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
7.	M. Faller, S. M. Toonder, T. Porstmann. 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
8.	Nct. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196297 . 2017.	A5
9.	Nct. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082429 . 2019.	A3
10.	E. Siddiqui, M. Khalid, M. S. Khan, K. Farhan, M. M. Khan, A. Waafira. Evaluating the Safety and Efficacy of Concizumab in Hemophilia A/B Patients: A Systematic Review. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2025;31:10760296251342968.	A9
11.	G. Young, G. Benson, H. Eichler, J. Mahlangu, J. Odgaard-Jensen, J. Neergaard, et al. Health-Related Quality of Life, Treatment Burden and Patient Preference in Patients with Haemophilia A/B Without Inhibitors on Concizumab Prophylaxis: results from the Phase 3 Explorer8 Study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2023;7.	A9
A: Ausschlusskriterium		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov				
1.	NCT01555749	Novo Nordisk A/S. 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	A1
2.	NCT01631942	Novo Nordisk A/S. 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	Novo Nordisk A/S. 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	A3
4.	NCT03196284	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://clinicaltrials.gov/study/NCT03196284	A1
5.	NCT03196297	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://clinicaltrials.gov/study/NCT03196297	A5
6.	NCT03597022	Bayer. Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03597022	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
7.	NCT03938792	Pfizer. 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	Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B Without Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04082429	A3
9.	NCT04083781	Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04083781	A1
10.	NCT04921956	Novo Nordisk A/S. Concizumab Compassionate Use Programme for Patients With Congenital Haemophilia. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04921956	A5
11.	NCT05135559	Novo Nordisk A/S. 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	A5
12.	NCT05145127	Pfizer. 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	Pfizer. 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	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05617209	A4

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
15.	NCT06234813	Bordeaux University Hospital. Targeting TFPI With Concizumab to Improve Haemostasis in Glanzmann Thrombasthenia Patients: an in Vitro Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06234813	A5
16.	NCT06285071	Novo Nordisk A/S. 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	A1
17.	NCT06831734	Novo Nordisk A/S. Special Use-results Surveillance on Use of Alhemo in Patients With Haemophilia A or Haemophilia B Without Inhibitors A Multi-centre, 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	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	A3
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	A1
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	A5
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	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
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	A5
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	A5
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	A1
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	A3
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. 2019	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
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&EUCT=2023-506831-13-00	A3
2.	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&EUCT=2023-506925-13-00	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
3.	CTRI/2020/03/023849	Pfizer Inc. Prophylaxis Study of PF-06741086 in Adolescent and Adult Hemophilia Patients With or Without Inhibitors. 2020	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023849	A2
4.	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
5.	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	A5
6.	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	A5
7.	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	A1
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	A3
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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
11.	JPRN-jRCT2080223625	Novo Nordisk A/S. 2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223625	A8
12.	JPRN-jRCT2080223626	Novo Nordisk A/S. 2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223626	A8
13.	JPRN-jRCT2080224957	Novo Nordisk Pharma Ltd. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224957	A1
14.	JPRN-jRCT2080224958	Novo Nordisk A/S. 2019	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224958	A3
15.	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	A3
16.	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
17.	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	A5
18.	NCT03938792	Pfizer. Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Participants With Severe Hemophilia A or Moderately Severe to Severe Hemophilia B. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938792	A5
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	A3
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	A1
21.	NCT04921956	Novo Nordisk A/S. Compassionate Use of Concizumab if You Have Haemophilia. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04921956	A5
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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
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	A5
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	A4
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	A1
28.	NCT06831734	Novo Nordisk A/S. Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Treatment With Alhemo. 2025	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06831734	A5
29.	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://onderzoek-metmen-sen.nl/en/trial/42365	A2
30.	TCTR20170512002	Novo Nordisk. A MultiCentre 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	A5
A: Ausschlusskriterium				

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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 4-30 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 4-30 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2, der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA (4.2.3.4) wurde keine relevante RCT identifiziert. Daher entfallen die Dokumentation und die Beschreibung des Designs und der Methodik in Abschnitt 4.3.1.

Aus Gründen der Transparenz wird die Methodik der zulassungsbegründenden teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8 in Anhang 4-E entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) beschrieben. Die Ergebnisse der Studie Explorer8 werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-30 (Anhang 4-E): Studiendesign und -methodik für Studie Explorer8 (NN7415-4307)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen Routineprophylaxe mit subkutan verabreichtem Concizumab versus einer Bedarfsbehandlung mit Blutgerinnungsfaktorpräparaten (Kurzform: Faktorpräparate bzw. FVIII-Präparate / FIX-Präparate) bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (HA) ohne Hemmkörper • Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (HB) ohne Hemmkörper. <p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirkung einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit der Wirkung einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten hinsichtlich der Verringerung der Anzahl von Blutungsepisoden bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HA ohne Hemmkörper. • Vergleich der Wirkung einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit der Wirkung einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten hinsichtlich der Verringerung der Anzahl von Blutungsepisoden bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HB ohne Hemmkörper. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirkung einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit der vorherigen Routineprophylaxe der Patienten in Bezug auf die Verringerung der Anzahl der Blutungsepisoden bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HA bzw. HB ohne Hemmkörper.²⁵ • Untersuchung der Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HA oder HB ohne Hemmkörper.

²⁴ Die Studie NN7415-4307 (Explorer8, NCT04082429) ist eine teilrandomisierte 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 Explorer8. Auf die Inhalte, die nur Studien-Arme 3 und 4 betreffen, wird nicht näher eingegangen.

²⁵ Für dieses sekundäre Ziel wurden im Rahmen der Nutzenbewertung keine Analysen durchgeführt, da ein intra-individueller Vergleich im Kontext des vorliegenden Dossiers nicht als aussagekräftig angesehen wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der Pharmakokinetik- (PK) und Pharmakodynamik- (PD) Parameter einer Routineprophylaxe mit Concizumab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HA oder HB ohne Hemmkörper. <p>Weitere Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich der „Patient-Reported Outcomes“ bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HA oder HB ohne Hemmkörper, die eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhalten haben, mit Patienten, die keine Routineprophylaxe erhalten haben. Vergleich der Behandlungspräferenz bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit HA oder HB ohne Hemmkörper, die eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhalten haben, mit Patienten, die keine Routineprophylaxe erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie Explorer8 handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, open-label, teiltrandomisierte, Phase-III-Studie mit insgesamt 4 Studien-Armen, wobei nur die Studien-Arme 1 und 2 randomisiert waren. Die Studie besteht aus einer Screeningperiode (3 Wochen), einem Hauptteil (24 oder 32 Wochen, Screening Zeitraum nicht miteingeschlossen), einer Extensionsphase (bis zu 353 Wochen [Studien-Arm 1, inklusive Dosisfindung der Erhaltungsdosis von Concizumab] bzw. 345 Wochen [Studien-Arme 2–4]) und einem Follow-up zur Beobachtung der Sicherheitsendpunkte (7 Wochen, Behandlungsende).</p> <p>Der Hauptteil der Studie ist für einen Patienten abgeschlossen, sobald dieser 24 Wochen (Studien-Arm 1) oder 32 Wochen (Studien-Arme 2, 3 und 4) an der Studie teilgenommen hat.</p> <p>Nach Abschluss des Hauptteils der Studie wird allen Patienten angeboten an der Extensionsphase der Studie teilzunehmen, bis Concizumab in den jeweiligen Ländern im Handel erhältlich ist, spätestens jedoch bis zum 21. April 2026. Die Dauer der Extensionsphase wird für die Patienten unterschiedlich sein, je nach Zeitpunkt der Randomisierung und je nachdem,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>wann Concizumab in ihrem jeweiligen Land im Handel erhältlich ist.</p> <p>Nach der Extensionsphase treten die Patienten in ein Follow-up zur Beobachtung der Sicherheitsendpunkte ein, dass das Ende der Behandlung definiert.</p> <p>Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab:</p> <p>Die Studien-Arme 2, 3 und 4, in denen die Patienten eine Concizumab-Prophylaxe erhielten, wurden aufgrund von 5 nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei 3 Patienten (2 Patienten der Studie Explorer8 und 1 Patient der Studie Explorer7²⁶ im Zeitraum von März bis August 2020) pausiert. Patienten, die dem Studien-Arm 1 zugeordnet waren, erhielten die Anweisung, ihre Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten zunächst fortzusetzen.</p> <p>Patienten, die vor der Unterbrechung in die Studien-Arme 1 und 2 randomisiert wurden, wurden bei der Wiederaufnahme der Studie dem Studien-Arm 4 zugewiesen. Patienten, die vor der Unterbrechung den Studien-Armen 3 und 4 zugeteilt wurden, wurden wieder in den jeweiligen Studien-Arm aufgenommen, dem sie ursprünglich zugeteilt waren. Die Randomisierung in die Studien-Arme 1 und 2 wurde nach der Behandlungspause ausschließlich mit neuen Patienten wieder aufgenommen. Die neuen Patienten starteten dann bei Visite 2a. In den Analysen der Explorer8 in Anhang 4-G und Anhang 4-H sind nur Patienten dargestellt, die nach der Studienunterbrechung in die Arme 1 und 2 randomisiert wurden.</p> <p>Bei allen beobachteten thromboembolischen Ereignissen handelte es sich um nicht tödliche schwere unerwünschte Ereignisse, deren Kausalität laut den Prüfern, als möglicherweise oder wahrscheinlich mit Concizumab in Zusammenhang stand. Die Behandlung mit Concizumab wurde bei allen 3 Patienten gemäß dem Studienprotokoll endgültig abgesetzt.</p>

²⁶ Die Studie NN7415-4311 (Explorer7, NCT04083781) ist eine teilrandomisierte Studie zu Concizumab bei Patienten Hämophilie A mit Hemmkörpern und Hämophilie B mit Hemmkörpern. Die Patienten der Studie werden demnach nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Die Studie Explorer7 ist somit für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>Die Untersuchung von Novo Nordisk ergab, dass alle 3 Patienten unterschiedliche Arten von thromboembolischen Risikofaktoren bei Studienbeginn aufwiesen. Alle hatten am Tag des Ereignisses (und in 2 Fällen auch in den Tagen davor) zusätzlich blutstillende Medikamente eingenommen. Die Ereignisse haben dazu geführt, dass eine Reihe von Änderungen an den Studienprotokollen vorgenommen wurden, um das Risiko für thromboembolische Ereignisse zu reduzieren (umgesetzt in Protokollversion 4.0 und späteren Versionen).</p> <p>Nach Wiederaufnahme der Studie wurde die vorherige Erhaltungsdosis von 0,25mg/kg Concizumab auf eine initiale tägliche Dosis von 0,2 mg/kg reduziert. Zusätzlich wurde 4 Wochen nach Behandlungsbeginn die Durchführung einer obligatorischen In-vitro-Diagnostik zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab implementiert. In Abhängigkeit dieser Plasmakonzentration erfolgt die Festlegung der dauerhaften Erhaltungsdosis (siehe weitere Details unter Punkt 5 „Intervention“).</p> <p>Das neue Dosierungsschema wird für alle Patienten der Studien-Arme 2 – 4 (Behandlung mit Concizumab-Prophylaxe) angewendet. Patienten, die bereits vor der Unterbrechung eine Concizumab-Prophylaxe erhielten, mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen.</p> <p><u>Beschreibung der relevanten Studien-Arme 1 und 2</u></p> <p><i>Studien-Arm 1 (randomisiert):</i> Bedarfsbehandlung (On-Demand-Behandlung) mit Faktorpräparaten</p> <p><i>Studien-Arm 2 (randomisiert):</i> Routineprophylaxe mit Concizumab</p> <p>➔ Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:2.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>a: Die individuelle Erhaltungsdosis beträgt 0,25 mg/kg KG, 0,20 mg/kg KG oder 0,15 mg/kg KG. b: Weitere Patienten, die eine Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe mit Faktorpräparaten erhielten, sowie Patienten der Studie Explorer5, die nach Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen wurden und Patienten, die in die Studien-Arme 1 und 2 vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab randomisiert wurden. Abkürzungen: KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, mg: Milligramm, OnD: Bedarfsbehandlung (on demand), PPX: Prophylaxe, V: Visite</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Globale Amendments Amendment 1.0 – (Version 2.0, 06. Juni 2019) <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung zur Lagerung und Entsorgung des Wirkstoffes Amendment 2.0 – (Version 3.0, 17. Dezember 2020) <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll wurde geändert, um die Nichtunterlegenheitsgrenze von 6 auf 4 zu senken und somit genauer bei der Darstellung des Nachweises der Wirksamkeit von Concizumab im Vergleich zur vorherigen Routineprophylaxe zu sein. Amendment 3.0 – (Version 4.0, 06. Juni 2020) <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Außerdem wurde das klinische Entwicklungsprogramm für Concizumab pausiert, während die thromboembolischen Ereignisse untersucht wurden. Folglich wurden das Studiendesign und die statistischen Überlegungen aktualisiert, um die Auswirkungen der vom Sponsor initiierten Behandlungspause zu berücksichtigen. • Diese Änderungen sind ab Version 4.0 in allen späteren Versionen umgesetzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>Amendment 4.0 – (Version 5.0, 25. März 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll wurde um spezifische Punkte bezüglich des Concizumab-Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Prüfgerätes für das Sammeln von Proben zur Einstellung der Erhaltungsdosis ergänzt. • Zusätzlich wurden Korrekturen und kleinere Anpassungen zum Zwecke der Präzisierung des Protokolls vorgenommen. <p>Amendment 5.0 – (Version 6.0, 22. Juni 2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll wurde geändert, um elektive größere Operationen in der Extensionsphase der Studie zu ermöglichen, unter der Voraussetzung, dass Concizumab vor der Operation pausiert wird. <p>Amendment 6.0 – (Version 7.0, 13. Juni 2024)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll wurde geändert, damit der Prüfplan den Anforderungen der EU-Verordnung über klinische Prüfungen, dem EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) Nr. 536/2014, entspricht. <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergänzung der EU-CT-Nummer. ○ Hinzufügung einer Klarstellung der Anforderungen in Bezug auf die Meldung schwerwiegender Verstöße. ○ Aufnahme von „euclinicaltrials.eu“ in die Liste der Internetseiten, auf denen Studieninformationen veröffentlicht werden. ○ Aktualisierung der Aufbewahrungsfrist für die Dokumentation klinischer Studien von 15 auf 25 Jahre. ○ Aktualisierte länderspezifische Anforderungen für Frankreich, Deutschland, Ungarn, Polen, Portugal und Spanien <p>Amendment 7.0 – (Version 8.0, 31. Januar 2025)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll wurde aktualisiert, um die Studie für alle Teilnehmer der Studie zu verlängern und langfristige Sicherheitsdaten zu sammeln. <ul style="list-style-type: none"> ○ Das Datum für das Ende der Behandlung wurde von vom 21. April 2026 auf den 31. Dezember 2027 geändert. Das Datum für das Ende der Studie wurde vom 09. Juni 2026 auf den 21. Februar 2028 geändert. Die Gesamtbehandlungsdauer (d.h. die Zeit, die der Patient mit Concizumab behandelt wird) bei Patienten in Studien-Arm 1 und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>Studien-Armen 2-4 wurde auf 353 Wochen bzw. 377 Wochen aktualisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sechs neue Visiten (V25a.10, V25a.11, V25a.12, V25a.13, v25a.14 und v25a.15) wurden der Extensionsphase hinzugefügt. ○ Der Zeitpunkt der Visite V26a und V27a wurde für alle Patienten (Studien-Arme 1–4) auf 377 bzw. 384 Wochen aktualisiert. <ul style="list-style-type: none"> • Der Text zu den folgenden Risiken wurde aus dem Abschnitt 3.3 entfernt: <ul style="list-style-type: none"> ○ „Erhöhte Entzündungsreaktion“ ○ „Erhöhte Blutungsneigung durch übermäßige Aktivierung des Gerinnungssystems“ ○ Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III (Immunkomplexreaktionen) • Der Zeitrahmen für die Bewertung der folgenden Endpunkte wurde von 296 auf 384 Wochen aktualisiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der thromboembolischen Ereignisse ○ Anzahl der Reaktionen vom Typ Überempfindlichkeit ○ Anzahl der Reaktionen an der Injektionsstelle ○ Anzahl der Patienten mit Antikörpern gegen Concizumab • Das ungefähre Gesamtvolumen des während der Studie pro Patient entnommenen Blutes wurde von 1120 ml auf 1330 ml aktualisiert. • Aktualisierung der Aufbewahrungsfrist für die Dokumentation klinischer Studien von 25 auf 15 Jahre. • Für die an der Studie teilnehmenden EU-Länder wurde ein Leitfaden für die Meldung von vermuteten unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen hinzugefügt. • Ergänzung der länderspezifischen Anforderungen in Bezug auf Studienbewertungen und -verfahren, und Datenschutz für Spanien <p>Regionale Amendments</p> <p>Änderungen sind ab Protokollversion 4.0 in allen späteren Versionen umgesetzt:</p> <p>Amendment 1.0 – (Israel, 18. Juli 2019)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte zum Gentest und der Biobank wurden aus dem Protokoll gestrichen. <p>Amendment 1.0 – (Japan, 11. September 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kriterien für die Dosiseskala- tion unter Berücksichtigung aller verfügbaren Laborergebnisse (einschließlich Gerinnungspara- meter), um die Sicherheit des Patienten zu ge- währleisten. Darüber hinaus wurde eine Erläute- rung zur Behandlung von Blutungsepisoden er- gänzt. <ul style="list-style-type: none"> ○ Diese Änderung wurde nicht vollstän- dig im aktualisierten Protokoll unter Abschnitt 5.1.1 implementiert, da die beschriebene Option der Dosiseskala- tion entfernt wurde. Daher sind die be- schriebenen Änderungen nicht mehr anwendbar. ○ Die Änderungen, die Abschnitt 5.2.3 betreffen, wurden durch Aktualisierung des Textes wie folgt umgesetzt: „Wenn eine zusätzliche Dosis erforderlich ist, weil eine Einzeldosis nicht ausreicht, um die Blutung zu behandeln, muss der Patient im Studienzentrum behandelt werden.“ ○ Die Änderungen, die Abschnitt 9.2.3 betreffen, wurden durch Aktualisierung des Textes wie folgt umgesetzt: „Falls der Patient nicht mit dem Studienzent- rum in Kontakt treten kann, sind Blu- tungen gemäß den lokalen Standards zu behandeln, wie sie zuvor mit dem Prüfarzt/ der Prüfarztin vereinbart wur- den.“ <p>Amendment 1.0 – (Türkei, 8. Oktober 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll wurde aktualisiert, um den loka- len Bestimmungen der Türkei zu entsprechen. <p>Amendment 2.0 – (Deutschland, 09. Juli 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung, um Patienten an bestimmten Stand- orten die Teilnahme an einer Teilstudie zur Be- wertung des Einsatzes der Rotationsthrombe- lastometrie-Parameter als möglicher Marker für die Bewertung von Concizumab zu ermögli- chen. <p>Amendment 3.0 – (Spanien, 27. November 2019)</p>

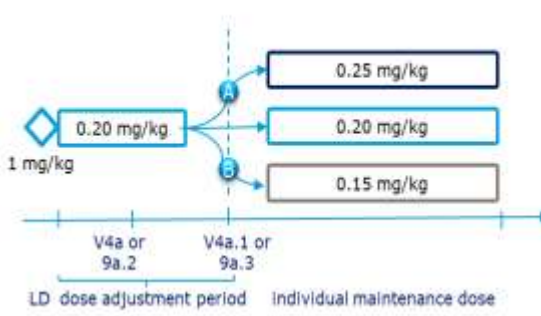
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<ul style="list-style-type: none"> Anpassung, um Patienten an bestimmten Standorten die Teilnahme an einer Teilstudie zur Bewertung des Einsatzes der Rotationsthrombelastometrie-Parameter als möglicher Marker für die Bewertung von Concizumab zu ermöglichen. <p>Amendment 4.0 – (Schweden, 09. Juli 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anpassung, um Patienten an bestimmten Standorten die Teilnahme an einer Teilstudie zur Bewertung des Einsatzes der Rotationsthrombelastometrie-Parameter als möglicher Marker für die Bewertung von Concizumab zu ermöglichen. <p>Amendment 5.0 – (Vereinigtes Königreich, 14. November 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anpassung, um Patienten an bestimmten Standorten die Teilnahme an einer Teilstudie zur Bewertung des Einsatzes der Rotationsthrombelastometrie-Parameter als möglicher Marker für die Bewertung von Concizumab zu ermöglichen. <p>Amendment 6.0 – (Russland, 26. November 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die lokalen gesetzlichen Bestimmungen zur Durchführung klinischer Studien in Russland wurden in das Protokoll aufgenommen. <p>Amendment 7.0 – nicht umgesetzt, da inhaltlich nicht relevant</p> <p>Amendment 8.0 – (Südkorea, 24. März 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Protokoll wurde aktualisiert, um den lokalen Bestimmungen in Südkorea zu entsprechen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Damit ein Patient in die Studie Explorer8 eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> Einwilligung nach Aufklärung vor allen studienbezogenen Aktivitäten. Studienbezogene Tätigkeiten sind alle Verfahren, die im Rahmen der Studie durchgeführt werden, einschließlich der Verfahren zur Feststellung der Eignung für die klinische Studie. Der Proband ist männlich und zum Zeitpunkt des Unterschreibens der Einverständniserklärung mindestens 12 Jahre alt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>3. Der Proband wiegt zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 25 kg.</p> <p>4. Der Proband leidet an einer kongenitalen schweren HA (FVIII < 1 %) oder mittelschweren / schweren HB (FIX ≤ 2 %).</p> <p>5. Der Proband wurde in den letzten 24 Wochen vor der Screening-Visite mit einem Faktorpräparat behandelt (gilt nur für Patienten, die nicht zuvor in Studie NN7415-4255²⁷ eingeschlossen waren).</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden.</p> <p>1. Der Proband leidet an einer bekannten oder vermuteten Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder verwandter Produkte.</p> <p>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 Studienunterbrechung^b nach Entscheidung des Sponsors nicht erfolgreich war.</p> <p>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 NN7415-4255²⁶).</p> <p>4. Der Proband hat zum Zeitpunkt der Screening-Visite einen Thrombozyten-Wert ≤ 100x10⁹/L.</p> <p>5. Der Proband hat zum Zeitpunkt der Screening-Visite einen Fibrinogen-Wert unter der unteren Normgrenze des Labors.</p> <p>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.</p> <p>7. Der Proband hat zum Zeitpunkt der Screening-Visite eine Nierenfunktionsstörung, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)</p>

²⁷ Die Studie NN7415-4255 (Explorer5, NCT03196297) ist eine einarmige Phase-II-Studie zu Concizumab bei Patienten mit schwerer HA ohne Hemmkörper, die unmittelbar vor der Explorer8 stattgefunden hat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>≤ 30 ml/min/1,73m² für das beim Screening gemessene Serumkreatinin.</p> <p>8. Der Proband leidet, ausgenommen von einer angeborenen Hämophilie, an einer anderen vererbten oder erworbenen Gerinnungsstörung.</p> <p>9. Der Proband weist in seiner Vorgeschichte thromboembolische Erkrankungen (umfasst arterielle und venöse Thrombosen, einschließlich Myokardinfarkt, Lungenembolie, Hirninfarkt/ -thrombose, tiefe Venenthrombose, andere klinisch bedeutsame thromboembolische Ereignisse und Verschlüsse der peripheren Arterien) auf oder zeigt gegenwärtig klinische Zeichen dafür oder wird derzeit diesbezüglich behandelt oder weist nach dem Urteil des Prüfarztes ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse (zu den thromboembolischen Risikofaktoren können unter anderem Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Fettleibigkeit, Rauchen, thromboembolische Ereignisse in der Familiengeschichte, Arteriosklerose und andere Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse in Verbindung gebracht werden) auf.</p> <p>10. Der Proband leidet zum Zeitpunkt des Screenings an einer systemisch entzündlichen Erkrankung, die eine systemische Behandlung erfordert.</p> <p>11. Der Proband wurde innerhalb von 180 Tagen vor der Screening-Visite mit Elicizumab behandelt.</p> <p>12. Nachweis von Inhibitoren (≥ 0,6 Bethesda-Einheiten (BE)) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>13. Vorgeschichte von Inhibitoren (≥ 0,6 BE) in den vergangenen 5 Jahren entsprechend medizinischen Aufzeichnungen.</p> <p>14. 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.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	<p>Insgesamt nahmen 76 Studienzentren in 31 Ländern am Patienten-Screening teil.</p> <p>Letztendlich konnten 68 Studienzentren aus 31 Ländern Patienten identifizieren, die in die Studie eingeschlossen wurden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<ul style="list-style-type: none"> Diese Länder waren: Algerien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kanada, Kroatien, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Japan, Litauen, Malaysia, Mexiko, Polen, Portugal, Russland, Serbien, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweden, Schweiz, Thailand, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Zusammenfassung der Interventionen in den relevanten Studien-Armen</p> <ul style="list-style-type: none"> Studien-Arm 1: Patienten, die vor Studienbeginn eine Bedarfsbehandlung erhalten haben, und in der Studie die Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten fortführen. Studien-Arm 2: Patienten, die vor Studienbeginn eine Bedarfsbehandlung erhalten haben, und in der Studie mit Concizumab behandelt werden. <p>Vergleichsintervention (<i>Bezeichnung in der Studie: Studien-Arm 1</i>)</p> <p>Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten, die der Patient bereits vor Studieneinschluss erhalten hat, über einen Zeitraum von 24 Wochen (Visite 9a, Ende der Hauptphase).</p> <p>Patienten des Studien-Arms 1 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden und für bis zu 353 Wochen eine Concizumab-Prophylaxe erhalten. Die Patienten erhielten Concizumab im gleichen Dosierungsschema wie Patienten in Studien-Arm 2 (vergleiche Prüfintervention nach der Unterbrechung der Studie).</p> <p>Prüfintervention vor der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung (nicht in Übereinstimmung mit der Fachinformation): (<i>Bezeichnung in der Studie: Studien-Arme 2–4 [randomisiert und relevant ist nur Studien-Arm 2]</i>)</p> <p>Concizumab, 40 mg/ml vorgefüllter Pen-Injektor oder 100 mg/ml vorgefüllter Pen-Injektor, subkutane Anwendung einmal täglich für 32 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<ul style="list-style-type: none"> 1. Behandlungstag: 1,0 mg/kg KG (Loading Dose) Ab dem 2. Behandlungstag: 0,25 mg/kg KG einmal täglich <p>Prüfintervention <u>nach</u> der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung (in Übereinstimmung mit der Fachinformation):</p> <p>(Bezeichnung in der Studie: Studien-Arme 2–4 [randomisiert und relevant ist nur Studien-Arm 2])</p> <p>Concizumab, 40 mg/ml vorgefüllter Pen-Injektor oder 100 mg/ml vorgefüllter Pen-Injektor, subkutane Anwendung einmal täglich für 32 Wochen (bestehend aus Aufsättigungsdosis, Dosisanpassung bis zur Erhaltungsdosis und mindestens 24 Wochen Erhaltungstherapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>1. Behandlungstag</u>: 1,0 mg/kg KG (Loading Dose) <u>Ab dem 2. Behandlungstag</u>: 0,20 mg/kg KG einmal täglich für max. 8 Wochen. Nach 4 Wochen wird eine validierte In-vitro-Diagnostik zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab durchgeführt, anhand dessen die Behandlungsdosis für die Erhaltungstherapie festgelegt wird. <u>Erhaltungsdosis</u> einmal täglich für mindestens 24 Wochen in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration von Concizumab: <ul style="list-style-type: none"> < 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.
		<p>A) If the concizumab exposure measured at visit 4a or 9a.2 (after 4 weeks of concizumab PPX) is <200 ng/mL and there are no safety concerns as judged by the Investigator after considerations on available laboratory parameters, clinical picture and medical history of the patient</p> <p>B) If the concizumab exposure measured at visit 4a or 9a.2 (after 4 weeks of concizumab PPX) is >4000 ng/mL</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
Abkürzungen: kg: Kilogramm, LD: Loading Dose, mg: Milligramm, ng: Nanogramm, OnD: Bedarfsbehandlung (on demand), PPX: Prophylaxe, V: Visite		
		Die Patienten aus dem Studien-Armen 2–4 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden, wobei die Routineprophylaxe mit Concizumab mit der Erhaltungsdosis der Hauptphase für bis zu weitere 265 Wochen fortgesetzt wurde.
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	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden während der Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> 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 vorherigen 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenksblutungen • Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenksblutungen • 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 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen gegenüber Baseline im „Short-Form-36 Health Survey-Version 2 (SF-36v2)“-Fragebogen (Items „körperliche Schmerzen“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“) • Bewertung der Patientenpräferenz durch den H-PPQ-Fragebogen („Haemophilia Patient Preference Questionnaire“) • Veränderung in der Behandlungslast gegenüber Baseline mittels des „Haemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM)“-Fragebogens • Veränderung gegenüber Baseline im „Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS Short Form v2.0)“- „Funktion der oberen Extremitäten“ Veränderung gegenüber Baseline im „Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS Numeric Rating Scale v1.0)“- „Schmerzintensität 1a“ • Veränderung gegenüber Baseline im „Patient Global Impression of Severity (PGI-S)“- und „Patient Global Impression of Change (PGI-C)“-Fragebogen • Veränderung gegenüber Baseline im „Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL)“-Fragebogen (Gesamtscore, Domäne „körperliche Gesundheit“)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Erhebungszeitpunkte Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Visite 1): 3 Wochen vor Visite 2a • Wiederaufnahme der Studienmedikation (Visite 2a): Woche 0 • Erhebung von Blutungsepisoden und unerwünschten Ereignissen (alle Patienten) und Laboranalyse (nur Patienten der Studien-Arme 2-4) (Visite 3a): Woche 1 (± 1 Tag) • Erhebung von Blutungsepisoden, unerwünschten Ereignissen (alle Patienten) und Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab zur Ermittlung der Dosierung der Erhaltungstherapie mit Concizumab (nur Patienten der Studien-Arme 2-4) (Visite 4a): Woche 4 (± 3 Tag) • Erhebung von Blutungsepisoden, unerwünschten Ereignissen (alle Patienten) und Laboranalyse (nur Patienten der Studien-Arme 2-4) alle 4 Wochen (Visite 5a-9a): Woche 8-24 (± 3 Tage) • Übergang in die Extensionsphase (nur Studien-Arm 1) (Visite 9a.1): Woche 25 (± 1 Tag) • Erhebung von Blutungsepisoden, unerwünschten Ereignissen und Laboranalyse (nur Patienten der Studien-Arme 2-4) alle 4 Wochen (Visite 9a.2): Woche 28 (± 3 Tage) • Erhebung patientenberichteter Endpunkte (alle Patienten) (Visite 2a (Woche 0), 4a (Woche 4), 5a (Woche 8), 7a (Woche 16), 9a (Woche 24)) • Erhebung von Blutungsepisoden, unerwünschten Ereignissen (alle Patienten), Laboranalyse und patientenberichteter Endpunkte und anschließender Übergang in die Extensionsphase (nur Patienten der Studien-Arme 2-4) (Visite 10a): Woche 32 (± 3 Tage) <p>Eine detaillierte Übersicht der Erhebungszeitpunkte pro Endpunkt befindet sich in der sechsten Version des Studienprotokolls auf den Seiten 17-27.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlen für den primären Endpunkt für die Patienten in den Studien-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.</p> <p>Unter der Annahme von jährlichen Blutungsraten von 24 für die Bedarfsbehandlung-Patienten mit HA und 18 für die Bedarfsbehandlung-Patienten mit HB und unter der Annahme von jährlichen Blutungsraten von 3-5 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 für Patienten mit HA mindestens 82 % (bei 14 Patienten in der Concizumab-Gruppe und 7 Patienten in der Vergleichsgruppe) und für Patienten mit HB mindestens 79 % (bei 22 Patienten in der Concizumab-Gruppe und 11 Patienten in der Vergleichsgruppe).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für diese Studie wurde keine Interimsanalyse durchgeführt. Die Analysen werden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Datenschnitt für bestätigende Analysen nach Abschluss der Hauptphase, sobald alle Patienten in Studien-Arm 1 die Visite 9a abgeschlossen haben (oder aus der Studie ausgeschieden sind) <u>und</u> alle Patienten in den Studien-Armen 2–4 die Visite 10a abgeschlossen haben (oder aus der Studie ausgeschieden sind). Damit wird sichergestellt, dass alle Patienten in den Studien-Armen 2 und 4 die Dosisanpassung abgeschlossen haben und mindestens zusätzliche 24 Wochen Concizumab in ihrer endgültigen Erhaltungsdosis erhalten haben (oder die Behandlung abgebrochen haben). • Datenschnitt nach 56 Wochen definiert als der Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in den Studien-Armen 2, 3 und 4 die Visite 13a abgeschlossen haben (oder die Behandlung dauerhaft abgebrochen haben). Bei diesem 56-Wochen-Datenschnitt wird eine zusätzliche Bewertung der blutungsbezogenen Endpunkte und der Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>vorgenommen. Zusätzliche Auswertungen können nach dem 56-Wochen-Cut-off durchgeführt werden, z. B. im Zusammenhang mit der Einreichung von Zulassungsanträgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Ende der Extensionsphase zu Visite 26a erfolgt für 7 Wochen die Nachbeobachtung der Sicherheitsendpunkte (Behandlungsende). Patienten erhalten einen Tag vor Visite 26a die letzte Dosis von Concizumab. Ein Abschlussbericht mit unterstützenden Daten wird erstellt, wenn alle Patienten Visite 27a abgeschlossen haben (oder aus der Studie ausgeschieden sind).
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)	<p><u>Randomisierung (Studien-Arm 1 oder Studien-Arm 2)</u></p> <p>Randomisiert wurden nur Patienten, die vor der Studie als Routinebehandlung eine Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten erhielten und entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> aus der prospektiven, nicht-interventionellen Studie Explorer6²⁸ in die Explorer8 überführt wurden ODER in den letzten 24 Wochen vor Screening ≥ 5 oder in den letzten 52 Wochen vor Screening ≥ 10 dokumentierte behandelte Blutungen hatten. <p>Stratifizierung der Randomisierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hämophilie-Typ (HA, HB) Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden) <p>Die Stratifizierung der randomisierten Patienten der Studien-Arme 1 und 2 erfolgte ebenfalls durch IWRS.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung wurde zentral mittels eines IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:2 durchgeführt.

²⁸ NN4715-4322 = Explorer6: Prospektive, nicht-interventionelle Studie, die Patienten mit HA oder HB mit und ohne Hemmkörper untersuchte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	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	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der Effekt für den primären Endpunkt, Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden während der Behandlungsphase, wird durch den Vergleich der Anzahl der behandelten Blutungen zwischen den randomisierten Studien-Armen 1 und 2 auf der Grundlage des FAS einschließlich der Informationen, die von der Wiederaufnahme der Studie bis zum endgültigen Abbruch der Behandlung durch den Patienten oder dem Erreichen des Cut-off für die Bestätigungsanalyse, unter Verwendung einer negativen Binomialregression geschätzt. Das Modell wurde adjustiert nach Anzahl der behandelten Blutungen sowie der Blutungshäufigkeit (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den letzten 24 Wochen vor dem Screening) als Faktoren und der Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable. Das geschätzte Verhältnis der jährlichen Blutungsrate der Concizumab-Prophylaxe gegenüber keiner Routineneuroprophylaxe mit den entsprechenden 95% Konfidenzintervallen wird für jeden Studien-Arm dargestellt.</p> <p>Unterstützende sekundäre Endpunkte</p> <p>Die blutungsbezogenen Endpunkte und Bewertungen werden für die Studien-Arme 1 und 2 auf die gleiche Weise berechnet wie der primäre Endpunkt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>Explorative Endpunkte</p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte, die sich auf SF-36v2, PROMIS, Haem-A-QoL und Hemo-TEM beziehen, werden nach ihren jeweiligen Scoring-Algorithmen unter Berücksichtigung fehlender Items ausgewertet.</p> <p>Alle Endpunkte, die als Veränderung zu Baseline definiert werden, werden für Arm 1 und 2 als stetige Endpunkte auf dem FAS berechnet.</p> <p>Für alle Endpunkte, mit Ausnahme der Endpunkte in Bezug auf den Fragebogen Hemo-TEM, werden Auswertungen zur mittleren Änderung während der Behandlung auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures [MMRM]) berechnet. Die Fragebögen werden zu Baseline, Woche 4, 8, 16, 24 und 32 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) als Faktoren und dem Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm. Die Veränderung zu Baseline wird mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen und p-Wert angegeben.</p> <p>Für die Endpunkte in Bezug auf den Fragebogen Hemo-TEM wird die Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 24 mittels ANCOVA mit denselben Faktoren und Kovariaten wie für die oben genannten patientenberichteten Endpunkte analysiert.</p> <p>Darüber hinaus werden Responderanalysen zur Veränderung des SF-36v2-Scores für körperliche Schmerzen $\geq 6,2$ und Veränderung des SF-36v2-Score für körperliche Funktionsfähigkeit $\geq 4,3$ vom Ausgangswert bis Woche 24 berechnet. Die Daten werden anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert mit Behandlung und Blutungshäufigkeit (< 9 oder ≥ 9 Blutungsepisoden in den letzten 24 Wochen vor dem Screening) als Faktoren und dem Baseline-Score als Kovariate.</p> <p>Die Fragebögen H-PPQ, PGI-S and PGI-C werden für alle Studienarme deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Hinweis: Weitere Einzelheiten sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p>Darüber hinaus wurde die Frage, ob bei Patienten, die während der Studie positiv auf COVID-19 getestet wurden, ein anderes Muster von Nebenwirkungen auftrat, als bei Patienten, die nicht positiv auf COVID-19 getestet wurden, unsystematisch untersucht, da der COVID-19-Test nicht routinemäßig, sondern nur nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt wurde.</p> <p><i>Hinweis: Die genauen Vorgehensweisen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i></p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>In die Studie Explorer8 wurden sowohl Patienten mit HA als auch Patienten mit HB eingeschlossen. Da die Nutzenbewertung nach Hämophilie-Typ getrennt stattfindet, werden die folgenden Kriterien ebenfalls nach Hämophilie-Typ getrennt dargestellt.</p> <p>Hämophilie A:</p> <p><u>Studien-Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) N = 9 b) N = 9 (Bedarfsbehandlung über 24 Wochen) c) N = 9 <p><u>Studien-Arm 2 (Concizumab-Prophylaxe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) N = 18 b) N = 16 (Concizumab über 32 Wochen) c) N = 18 <p>Hämophilie B:</p> <p><u>Studien-Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) N = 12 b) N = 12 (Bedarfsbehandlung über 24 Wochen) c) N = 12 <p><u>Studien-Arm 2 (Concizumab-Prophylaxe):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
		<p>a) N = 24</p> <p>b) N = 23 (Concizumab über 32 Wochen)</p> <p>c) N = 24</p> <p><i>Hinweis: Da für die Studien-Arme 3 und 4 keine Randomisierung stattgefunden hat, werden diese hier nicht aufgeführt.</i></p> <p><i>Kriterium c umfasst alle Patienten, die in die Studien-Analysen einbezogen wurden und im Clinical Trial Report zur Explorer8 dargestellt werden. Es wurden auch Patienten berücksichtigt, die eine Behandlungszeit von 24 Wochen (Studien-Arm 1, Kontrollarm) bzw. 32 Wochen (Studien-Arm 2, Interventionsarm) nicht erreicht hatten. In Studien-Arm 1 (Bedarfsbehandlung) haben alle randomisierten Patienten eine Behandlungszeit von 24 Wochen erreicht, während für Studien-Arm 2 (Concizumab-Prophylaxe) 2 der 18 (Hämophilie A) bzw. 1 der 24 (Hämophilie B) randomisierten Patienten die Behandlungszeit von 32 Wochen nicht erreicht haben.</i></p> <p><i>Für die Post-hoc Analysen, die in dem Modul 4A im Rahmen der Nutzenbewertung in Anhang 4-G dargestellt werden, wurden ebenfalls alle Patienten berücksichtigt, die in die Studienanalysen einbezogen wurden.</i></p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Charts
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Studieneinschluss des ersten Patienten:</u></p> <p>13. November 2019</p> <p><u>Datum des Studienberichts:</u></p> <p>06. Dezember 2022</p> <p>(primärer Datenschnitt am 12. Juli 2022)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010		
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BE: Bethesda-Einheiten; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay; EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; FAS: Full Analysis Set; FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HA: Hämophilie A; HB: Hämophilie B; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; H-PPQ: Haemophilia Patient Preference Questionnaire; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; ml: Milliliter; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Explorer8 (NN7415-4307) ²⁴
	Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2	

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

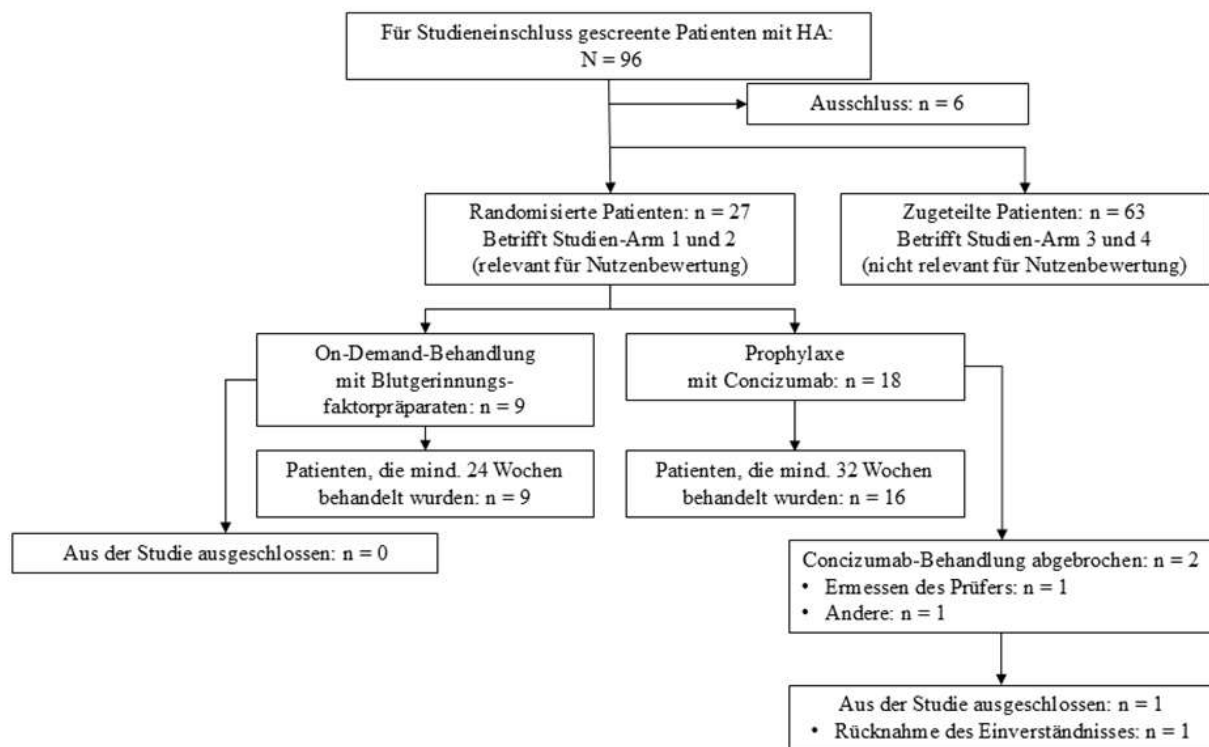


Abbildung 4-2: Flow-Chart nach CONSORT für Patienten mit schwerer Hämophilie A (HA) der teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8 (relevante Analysenpopulation gemäß dem ITT-Prinzip n = 9 [Kontrolle] und n = 18 [Concizumab])

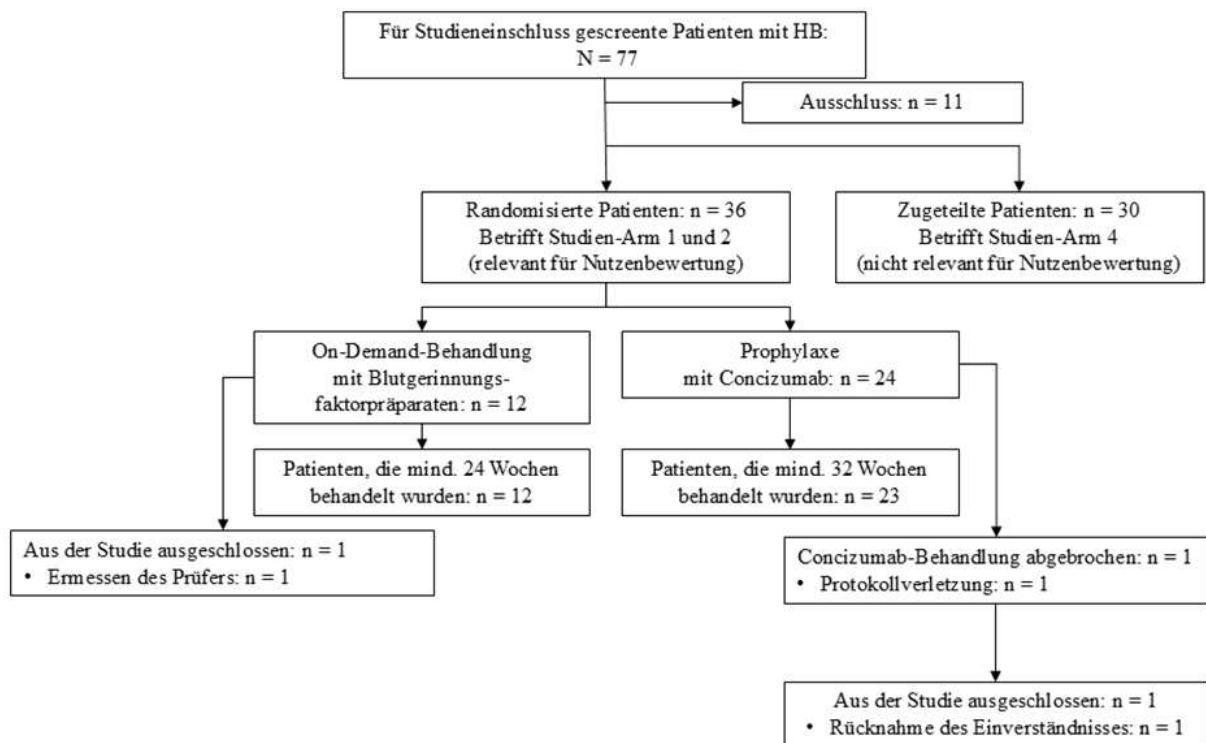


Abbildung 4-3: Flow-Chart nach CONSORT für Patienten mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (HB) der teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8 (relevante Analysenpopulation gemäß dem ITT-Prinzip n = 12 [Kontrolle] und n = 24 [Concizumab])

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Explorer8 (NN7415-4307)

Studie: Explorer8 (NN7415-4307)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Report Trial ID: NN7415-4307 Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without 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 Explorer8 (NN7415-4307) multizentrische, offene, teilrandomisierte, 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.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie Explorer8 handelt es sich um eine offene, teilrandomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte 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 Faktorpräparaten (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 Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Explorer8 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 Intention to treat-Prinzips (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 Endpunkterhebers. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit Hämophilie A (HA). 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „behandelte Blutungsepisoden“ wurde auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HA analysiert. 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 ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ wurden mittels der Fragebögen Patient Global Impression of Change (PGI-C), Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) operationalisiert und unverblindet erhoben. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HA. 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. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist wegen der fehlenden Verblindung als hoch einzuschätzen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mittels der Fragebögen Short-Form-36 Health Survey-Version 2 (SF-36v2), Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) und Haemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM) operationalisiert und unverblindet erhoben. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HA. 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 ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

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 auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HA analysiert. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung zusammengefasst, die sie tatsächlich erhalten hatten. Demnach wird für die Endpunkte der Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei 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.

Abkürzungen:

Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HA: Hämophilie A; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interactive Web Response System; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Preferred Terms; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Darstellung der teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8

Alle Quellen, welche in Anhang 4-G angegeben werden, sind in der Referenzliste hinterlegt (vgl. Abschnitt 4.6).

Im Folgenden wird aus Gründen der Transparenz die zulassungsbegründende teilrandomisierte Studie Explorer8 dargestellt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht. Die vom G-BA definierte zVT wird in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Für das vorliegende Modul 4B ist nur die Teilpopulation mittelschwere / schwere HB ohne FIX-Hemmkörper relevant.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie Explorer8***Patientencharakteristika***

Zur Charakterisierung der mittelschweren / schweren HB-Population der ergänzend dargestellten Studie Explorer8 wurden folgende Patientencharakteristika dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Region
- 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 ergänzend dargestellten teilrandomisierten klinischen Studie Explorer8 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in der folgenden Tabelle 4-32.

Tabelle 4-32: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden

Nutzendimension	Endpunkt
Mortalität	Gesamtmortalität ^a
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> Behandelte Blutungsepisoden <ul style="list-style-type: none"> 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 („Zero Bleedings“) Krankheitssymptomatik <ul style="list-style-type: none"> Erhoben mittels PGI-C Erhoben mittels PGI-S Gesundheitszustand <ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> Erhoben anhand des SF-36v2 Erhoben anhand des Hemo-TEM Erhoben anhand des Haem-A-QoL
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> 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 Studie Explorer8, 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).	
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2; UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class nach MedDRA	

Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte

Ziel der Studie Explorer8 war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer HA (FVIII < 1 %) sowie mittelschwerer / schwerer HB (FIX \leq 2 %) ohne Hemmkörper.

Für das vorliegende Teilanwendungsgebiet mittelschwere / schwere HB ohne FIX-Hemmkörper entspricht die Vergleichstherapie der Studie Explorer8 nicht der vom G-BA vorgegebenen zVT. Aus Gründen der Transparenz werden die Ergebnisse der Explorer8 ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Im Folgenden werden Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der verschiedenen Endpunkte näher beschrieben:

Nutzendimension Mortalität*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 mittelschwerer / schwerer HB 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 [25-27]. Zudem können Blutungsepisoden akut lebensbedrohlich werden [28, 29]. 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 [8].

Die Patientenrelevanz einer signifikanten Reduktion der Blutungsrate wurde vom G-BA in mehreren Nutzenbewertungsverfahren bestätigt [30]. Auch das IQWiG stuft das Auftreten von Blutungen in einem Rapid Report zur Hämophilie als patientenrelevanten Endpunkt ein [31].

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Die Verwendung standardisierter Fragebögen zur Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands ist in klinischen Studien weitgehend etabliert. In der Studie Explorer8 wurden 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 „Electronic patient-reported outcomes“ (ePROs) aus und verwendete dazu ein eDiary als digitale Plattform zur Dokumentation. Davon ausgenommen war der Fragebogen PROMIS (einige Länder), der auf Papier ausgefüllt wurde.

Krankheitssymptomatik (erhoben mittels Patient Global Impression of Change [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 Explorer8 zu Woche 4, 8, 16, 24 in allen Studien-Armen erhoben. In den Concizumab-Armen erfolgte zusätzlich eine Erhebung zu Woche 32. Zu diesem Zeitpunkt war der Kontrollarm bereits beendet. Für den Vergleich der Studien-Arme wurde daher Woche 24 als relevanter Erhebungszeitpunkt definiert.

Der PGI-C wurde nicht zu Baseline erhoben. Folglich ist eine Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 nicht verfügbar. Das 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“, stellt maximal das Messniveau einer Ordinalskala dar. Die Beziehung zwischen den PGI-C Bewertungen und dem klinischen Status ist demnach nicht linear und daher nicht für eine Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse geeignet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für den Vergleich zwischen Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-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 [32, 33].

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 Patient Global Impression of Severity [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 während der Hauptphase der Studie Explorer8 zur Baseline sowie zu Woche 4, 8, 16, und 24 in allen Studien-Armen erhoben. In den Concizumab-Armen erfolgte zusätzlich eine Erhebung zu Woche 32. Zu diesem Zeitpunkt war der Kontrollarm bereits beendet. Für den Vergleich der Studien-Arme wurde die Woche 24 als relevanter Erhebungszeitpunkt definiert.

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 es sich maximal um das Messniveau einer Ordinalskala. Die Beziehung zwischen den Bewertungen des PGI-S 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 rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FXI-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 [34, 35].

Patientenrelevanz

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

Gesundheitszustand (erhoben mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System [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 Explorer8 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 [36].

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 36-Item Short Form Health Survey Version 2 [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 Explorer8 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, 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 [37-40].

Patientenrelevanz

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

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 [39].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults [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 [41-43].

Patientenrelevanz

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

Der Haem-A-QoL stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt wurde [30].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Haemophilia Treatment Experience Measure [Hemo-TEM])***Operationalisierung***

Der Hemo-TEM-Fragebogen wurde in der Studie Explorer8 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 Veränderung des Hemo-TEM -Scores von Baseline bis zu Woche 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 [44]. Damit ist der Fragebogen 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 (UEs)******Operationalisierung***

Ein UE 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 werden dargestellt:

- Gesamtraten UE

- UE jeglichen Schweregrades
 - Schwere UE
 - Moderate UE
 - Milde UE
 - Schwerwiegende UE
 - Therapieabbruch wegen UE
 - UE von besonderem Interesse: Thromboembolische Ereignisse
- UE ausgewertet nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Validität

In der Studie Explorer8 wurden die UEs objektiv, kontinuierlich und detailliert nach internationalem Standard der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erfasst, weshalb sie als valide einzustufen sind.

Patientenrelevanz

UEs 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 [16, 45]. Es ist dennoch unerlässlich, die Quantität und Intensität von UEs kritisch in Relation zu dem durch den Wirkstoff erzielbaren klinischen und patientenrelevanten Nutzen zu beurteilen.

Statistische Methoden

Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in den Studien Explorer7 und Explorer8

Die Wirksamkeit von Concizumab zur Blutungsprophylaxe bei Hämophilie-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren wurde in den teilrandomisierten klinischen Studien Explorer7 und Explorer8 untersucht. Die Studienpopulation der Explorer7 umfasste dabei Patienten mit einer HA mit FVIII-Hemmkörper sowie HB mit FIX-Hemmkörper. Die Explorer8 wurde dagegen durchgeführt mit Patienten mit einer schweren HA oder einer mittelschweren / schweren HB jeweils ohne Hemmkörper. Die Patienten der Explorer7 sind dementsprechend nicht Teil des vorliegenden und zu bewertenden Anwendungsgebietes.

Die Behandlung mit Concizumab wurde in der Studie Explorer7 und Explorer8 aufgrund von fünf nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei drei 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 [46].

In der Studie Explorer8 erlitt ein 46-jähriger Patient nach einer Behandlung mit 67 IU/kg FVIII-Präparat 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 es 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. Zusätzlich 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 [47].

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 FVIII). 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 [47].

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 beinhalteten, 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 der 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.

Aufgrund des neuen Concizumab-Dosierungsschema wurde eine Verlängerung der Interventions-Arme (Studien-Arme 2–4) von ursprünglich 24 Wochen auf 32 Wochen implementiert. Der Kontroll-Arm wurde nicht verlängert und blieb bei einer Länge von 24 Wochen. Eine gleichlange Verlängerung der Studien-Arme, insbesondere der beiden randomisierten Studien-Arme 1 und 2, war aus ethischen Gründen nicht möglich. Da die Bedarfsbehandlung im Vergleich zur prophylaktischen Therapie mit Concizumab als unterlegen einzuschätzen ist, wurde ethisch vertretbar entschieden, die Dauer der Bedarfsbehandlung möglichst kurz zu halten. Zudem hätte eine längere Bedarfsbehandlung im Rahmen des offenen Studiendesigns potenziell zu einer erhöhten Studienabbruchrate oder zu Schwierigkeiten bei der Rekrutierung führen können.

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 der Novo Nordisk Pharma GmbH alle verfügbaren Daten auswerten und über weitere Maßnahmen entscheiden.

Alle relevanten Änderungen wurden in den Einverständniserklärungen der Patienten reflektiert.

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

Das neue Dosierungsschema wird für alle Patienten der Studien-Arme 2–4 (Behandlung mit Concizumab) angewendet. Patienten, die bereits vor der Unterbrechung eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhielten, mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen.

Patienten, die vor der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung in die Studien-Arme 1 und 2 der Explorer8 randomisiert wurden, wurden bei der Wiederaufnahme der Explorer8 dem Studien-Arm 4 zugewiesen. Patienten, die vor der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung den Studien-Armen 3 und 4 zugeteilt wurden, wurden wieder in den jeweiligen Studien-Arm der Explorer8 aufgenommen, dem sie ursprünglich zugeteilt waren. Die Randomisierung in die Studien-Arme 1 und 2 der Explorer8 wurde nach der Behandlungspause ausschließlich mit neuen Patienten wieder aufgenommen. Die Studien-Arme 3 und 4 waren nicht randomisiert.

Nach Abschluss der Hauptphase der Explorer8 wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab mit dem neuen Dosierungsschema für bis zu 353 weitere Wochen 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 Explorer8 war als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle eingeschlossenen Patienten in Studien-Arm 1 die Visite 9a abgeschlossen haben (oder aus der Studie ausgeschieden sind) und alle Patienten in den Studien-Armen 2–4 die Visite 10a abgeschlossen haben (oder aus der Studie ausgeschieden sind). Damit wird sichergestellt, dass alle Patienten in den Studien-Armen 2–4 die Dosisanpassung von Concizumab nach 8 Wochen abgeschlossen haben und mindestens zusätzlich 24 Wochen (insgesamt 32 Wochen inklusive Zeit für Dosisanpassung) Concizumab in der endgültigen Erhaltungsdosis erhalten haben (oder die Behandlung abgebrochen haben). Die Hauptphase der Studie war für Patienten im Kontroll-Arm (Studien-Arm 1) nach 24 Wochen und für Patienten im Interventionsarm (Studien-Arm 2) nach 32 Wochen abgeschlossen (Screening-Zeitraum nicht eingeschlossen). Der Datenschnitt fand am 12.07.2022 statt.

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 27.12.2022 statt und umfasste blutungsbezogene Endpunkte und Endpunkte zur Sicherheit. Dieser Datenschnitt wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da er für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Darüber hinaus ist ein Datenschnitt nach Abschluss der Extensionsphase geplant.

Analysepopulation

Alle im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten Analysen basieren auf dem Full Analysis Set (FAS) der für die Fragestellung relevanten HB-Population, wobei nur Patienten berücksichtigt wurden, die nach Wiederaufnahme der Explorer8 in die Studien-Arme 1 und 2 randomisiert wurden. Im Sinne des ITT-Prinzips wurden für beide Studien-Arme die Daten aller Patienten in die Analysen eingeschlossen. Dementsprechend wurden auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die nach Unterbrechung der Concizumab-Behandlung eine Beobachtungsdauer von 24 Wochen (Studien-Arm 1) bzw. 32 Wochen (Studien-Arm 2, 8 Wochen bestehend aus einer einmaligen Aufsättigungsdosis und der initialen Dosierung + 24 Wochen bestehend aus der individuellen Erhaltungsdosis), nicht erreicht hatten.

Daher sind für Studien-Arm 1 (Kontrolle) alle 12 eingeschlossenen HB-Patienten und für Studien-Arm 2 (Concizumab) alle 24 eingeschlossenen HB-Patienten für das vorliegende Dossier zu berücksichtigen. Die ergänzend dargestellten Analysen umfassen somit für alle randomisierten Patienten der Studie Explorer8 mit mittelschwerer / schwerer HB ohne Berücksichtigung von Daten zum Studienzeitraum vor Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab.

Für die Studie Explorer8 wurden darüber hinaus *post-hoc* Sensitivitätsanalysen zu den Blutungsendpunkten durchgeführt, die im Unterschied zur relevanten ITT-Analysepopulation die Zeiträume nicht berücksichtigen, in denen Patienten zusätzliche Faktorpräparate erhalten haben. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-H dargestellt.

Die Studien-Arme 3 und 4 waren nicht randomisiert und werden daher nicht dargestellt.

Darstellung der Analysen

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

Charakteristika der pivotalen Phase 3 Studien**Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Ergänzende teilrandomisierte klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Explorer8 (NN7415-4307)	Teilrandomisiert offen, parallel, multizentrisch, Phase III	<p>Männliche Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener schwerer HA (FVIII $< 1\%$) oder mittelschwerer / schwerer HB (FIX $\leq 2\%$) mit dokumentierter Behandlung mit Faktorpräparaten und Körpergewicht > 25 kg</p> <p><u>Randomisierungskriterien (für Studien-Arm 1 und Studien-Arm 2)</u></p> <p>Patienten, die vor der Studie als Routinebehandlung eine Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten erhielten und entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> aus der prospektiven, nicht-interventionellen 	<p><u>Interventionen in der Studie</u></p> <p>Randomisierte Studien-Arme:</p> <p>Studien-Arm 1 (Kontrolle):</p> <p>Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten</p> <p>N = 21 mit</p> <ul style="list-style-type: none"> HA: N = 9 HB: N = 12 <p>Studien-Arm 2 (Concizumab):</p> <p>Routineprophylaxe mit Concizumab</p> <p>N = 42 mit</p> <ul style="list-style-type: none"> HA: N = 18 HB: N = 24 <p>Nicht randomisierte Studien-Arme:</p> <p>Studien-Arm 3:</p>	<p><u>Studienphasen</u></p> <p>Screening:</p> <p>innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung</p> <p>Hauptphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> Arm 1: 24 Wochen Arm 2: 32 Wochen Arm 3: 32 Wochen Arm 4: 32 Wochen <p>Extensionsphase:</p> <p>bis zu 353 weitere Wochen</p> <p>Nachbeobachtung:</p> <p>Follow-up von 7 Wochen nach Ende der Concizumab-Behandlung</p>	<p><u>31 Länder</u></p> <p>Algerien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kanada, Kroatien, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Japan, Litauen, Malaysia, Mexiko, Polen, Portugal, Russland, Serbien, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweden, Schweiz, Thailand, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA</p> <p><u>Studienbeginn:</u></p> <p>13.11.2019</p> <p><u>Geplantes Studienende:</u></p>	<p><u>Primär</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl behandelte spontane und traumatische Blutungen <ul style="list-style-type: none"> Studien-Arm 1 von Randomisierung bis zum Start der Extensionsphase mit Concizumab-Behandlung (mind. 24 Wochen) Studien-Arm 2 vom Start des neuen Concizumab Dosierungsschemas bis zum primären Analyse cut-off (mind. 32 Wochen) <p><u>Sekundär</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandelte spontane Blutungen Behandelte spontane und traumatische Gelenkblutungen Behandelte spontane und traumatische Zielgelenkblutungen

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p>Phase-II-Studie Explorer6 in die Explorer8 überführt wurden</p> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> in den letzten 24 Wochen vor Screening ≥ 5 oder in den letzten 52 Wochen vor Screening ≥ 10 dokumentierte behandelte Blutungen hatten. 	<p>Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 15)</p> <p>Studien-Arm 4: Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 53)</p> <p><u>Für das vorliegende Modul relevante Interventionen:</u></p> <p>Relevante Analysepopulation:</p> <p>Studien-Arm 1 (Kontrolle): Bedarfsbehandlung mit Blutgerinnungsfaktor-präparaten</p> <ul style="list-style-type: none"> HB: N = 12 <p>Studien-Arm 2 (Concizumab): Routineprophylaxe mit Concizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> HB: N = 24 	<p><u>Datenschnitte</u></p> <p>Datenschnitt primäre Analyse: (12.07.2022)</p> <p>Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in Studien-Arm 1 Visite 9a abgeschlossen haben und alle Patienten in Studien-Arme 2–4 Visite 10a abgeschlossen haben (oder aus der Studie ausgeschieden sind)</p> <p>Datenschnitt Woche 56: (27.12.2022)</p> <p>Alle Patienten aus Arm 2, Arm 3 und Arm 4 haben Visite 13a abgeschlossen (oder die Behandlung dauerhaft abgebrochen)</p> <p>Ende der Extensionsphase: Noch nicht erreicht</p>	<p>Spätestens 21.04.2026</p>	<ul style="list-style-type: none"> UE PK und PD <p><u>Exploratorisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 PGI-C PGI-S SF-36v2 körperlicher Schmerz und Funktionsfähigkeit Zeit, die täglich mit moderater bis intensiver körperlicher Aktivität verbracht wird
<p>FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HA: Hämophilie A; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HB: Hämophilie B; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; H-PPQ: Haemophilia Patient Preference Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PD: Pharmakodynamik; PGI-</p>						

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer/ Da- tenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PK: Pharmakokinetik; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2; UE: Unerwünschte Ereignisse						
Quelle: [47, 48]						

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – Ergänzende teilrandomisierte klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Concizumab (Arm 2) ^a	Kontrolle (Arm 1) ^a	Vorbehandlung; Begleittherapie; Behandlung von Blutungen
Explorer8 (NN7415-4307)	<p>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 bis zu 345 Wochen in der Extensionsphase</p> <p>Hauptphase (nach Studienunterbrechung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>1. Behandlungstag:</u> 1,0 mg/kg KG Concizumab (Loading Dose) • <u>Ab dem 2. Behandlungstag:</u> 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 • <u>Erhaltungsdosis:</u> Einmal täglich Concizumab für mindestens 24 Wochen bis zum Ende der Hauptphase (Woche 32 nach dem 1. Behandlungstag) in Abhängigkeit von der Concizumab-Plasmakonzentration: <ul style="list-style-type: none"> ○ < 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 	<p>Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten</p> <p>Hauptphase:</p> <p>Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten, die der Patient bereits vor Studieneinschluss erhalten hat, über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>Extensionsphase:</p> <p>Probanden in Studien-Arm 1 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden und für bis zu 353 Wochen eine Concizumab-Prophylaxe erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>1. Behandlungstag:</u> 1,0 mg/kg KG Concizumab (Loading Dose) • <u>Ab dem 2. Behandlungstag:</u> 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 • <u>Erhaltungsdosis:</u> Einmal täglich Concizumab für bis zu 345 weitere Wochen je nach bestimmter Plasmakonzentration <ul style="list-style-type: none"> ○ < 200 ng/ml à 0,25 mg/kg KG ○ 200 – 4000 ng/ml à 0,20 mg/kg KG 	<p>Vorbehandlung:</p> <p>Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten</p> <p>Begleittherapie:</p> <p>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.</p> <p>Folgende Begleitmedikation wurde untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparin, abgesehen von der Versiegelung zentraler Venenzugänge gemäß örtlicher Praxis • Vitamin-K-Antagonisten • Direkte orale Antikoagulantien • Emicizumab • Antifibrinolytika, außer bei lokaler/topischer Anwendung. Die Verabreichung einzelner systemischer Dosen war nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung erlaubt. <p>Behandlung von Blutungen:</p> <p>Milde und moderate Durchbruchblutungen wurden anhand einer Behandlungsrichtlinie mit Faktorpräparaten oder Bypassing-Präparaten behandelt. Schwere Durchbruchblutungen sollten patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes behandelt werden.</p>

Studie	Concizumab (Arm 2) ^a	Kontrolle (Arm 1) ^a	Vorbehandlung; Begleittherapie; Behandlung von Blutungen
	Extensionsphase: Einmal täglich Concizumab für bis zu 345 weitere Wochen unter Fortführung der Erhaltungsdosis aus der Hauptphase der Studie.	○ > 4000 ng/ml à 0,15 mg/kg KG	
a: In diese Tabelle wurden nur die für das vorliegende Modul relevanten Studien-Arme 1 (Kontrolle) und 2 (Concizumab) der Studie Explorer8 aufgenommen. Die Studien-Arme 3 und 4 der Studie Explorer8 sind für das vorliegende Modul nicht relevant, da sie nicht randomisiert waren.			
KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; PPX: Prophylaxe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			
Quelle: [47, 48]			

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – Ergänzende teilrandomisierte klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Explorer8 ^a – Concizumab Im vorliegenden Modul relevante HB-Analysepopulation	
	Arm 2 (Concizumab) N = 24	Arm 1 (Kontrolle) N = 12
Geschlecht, n (%)		
Männlich	24 (100,0)	12 (100,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	28,0 (12,0)	30,4 (17,5)
Median	25,0	25,5
Min; Max	12,0; 57,0	13,0; 72,0
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	67,4 (18,7)	63,3 (16,3)
Median	64,3	64,0
Min; Max	44,8; 107,0	37,2; 84,0
BMI		
Mittelwert (SD)	22,9 (5,4)	22,4 (4,2)
Median	22,7	22,2
Min; Max	14,8; 34,5	15,1; 29,4
Region, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0)	0 (0)
Asiatisch	10 (41,7)	6 (50,0)
Schwarz/Afroamerikanisch	0 (0)	1 (4,2)
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	0 (0)	0 (0)

Studie	Explorer8 ^a – Concizumab Im vorliegenden Modul relevante HB-Analysepopulation	
	Arm 2 (Concizumab) N = 24	Arm 1 (Kontrolle) N = 12
Kaukasisch	12 (50,0)	6 (50,0)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)
Andere	1 (4,2)	0 (0)
Faktor IX Level zu Studieneintritt, n (%)^b		
< 1 %	13 (81,3)	5 (62,5)
1–2 %	2 (12,5)	1 (12,5)
> 2 %	1 (6,3)	2 (25,0)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, n (%)		
< 9	10 (41,7)	5 (41,7)
≥ 9	14 (58,3)	7 (58,3)
Zielgelenke vor Studieneintritt, n (%)		
Kein Zielgelenk	3 (12,5)	2 (16,7)
Zielgelenk (jeglicher Art)	21 (87,5)	10 (83,3)
1 Gelenk	15 (62,5)	6 (50,0)
> 1 Gelenk	6 (25,0)	4 (33,3)
Verabreichte Erhaltungsdosis, n (%)		
0,15 mg/kg	1 (4,3)	nicht relevant
0,20 mg/kg	13 (56,5)	nicht relevant
0,25 mg/kg	9 (39,1)	nicht relevant
Beobachtungsdauer (Wochen) Sicherheitsanalysen^c		
Mittelwert (SD)	39,7 (16,7)	26,3 (5,8)
Median (Q1; Q3)	32,3 (32,0; 44,4)	24,1 (24,0; 25,5)
Min; Max	3,9; 80,3	23,6; 44,1
Behandlungsdauer (Wochen) alle anderen Endpunkte^d		
Mittelwert (SD)	39,7 (16,8)	26,3 (5,8)
Median (Q1; Q3)	32,3 (32,0; 44,4)	24,1 (24,0; 25,5)
Min; Max	2,6; 80,3	23,6; 44,1
a: Für die Explorer8 wurden die Charakteristika der Teilpopulation mit HA dargestellt. b: Anteil der Patienten, für die Angaben zum Faktor-VIII-Level zu Studieneintritt vorlagen (Studien-Arm 1: N = 7; Studien-Arm 2: N = 12). 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		

Studie	Explorer8 ^a – Concizumab Im vorliegenden Modul relevante HB-Analysepopulation	
	Arm 2 (Concizumab) N = 24	Arm 1 (Kontrolle) N = 12
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).		
BMI: Body Mass Index; HB: Hämophilie B; kg: Kilogramm; Max: Maximum; m2: Quadratmeter; mg: Milligramm; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte Ereignisse		
Quelle: Modul 4B Anhang 4-H Tabellen 2.1.1, 2.1.2, 2.1.4, 2.1.6, 2.1.7, 2.1.9		

Studiendesign

Die Studie Explorer8 (NN7415-4307) ist eine teilrandomisierte, kontrollierte, offene, multi-zentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design, die insgesamt 4 Behandlungsarme umfasst (Studien-Arm 1 und 2 randomisiert, Studien-Arm 3 und 4 nicht randomisiert). Ziel der Studie war die Demonstration der Überlegenheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer HA (FVIII < 1 %) oder mittelschwerer / schwerer HB (FIX ≤ 2 %). Patienten mit einer HA oder HB und einer dokumentierten Behandlung mit Faktorpräparaten wurden dazu im Verhältnis 1:2 in Studien-Arm 1 bzw. Studien-Arm 2 randomisiert:

- Bedarfsbehandlung mit FVIII-/ FIX-Faktorpräparaten (Studien-Arm 1: Kontrolle)

oder

- Routineprophylaxe mit Concizumab (Studien-Arm 2: Concizumab).

Stratifizierungsfaktoren waren dabei der Hämophilie-Subtyp (A oder B) sowie die Blutungsfrequenz innerhalb der 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden vs. ≥ 9 Blutungsepisoden).

Außerdem umfasst die Studie Explorer8 zwei weitere nicht-randomisierte Studien-Arme, in welchen Patienten ebenfalls eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhielten (Studien-Arm 3 und Studien-Arm 4).

Die Studie Explorer8 ist in folgende Phasen unterteilt:

- Screeningphase: 3 Wochen
- Hauptphase: 24 Wochen (Studien-Arm 1, inklusive Dosisfindung der Erhaltungsdosis von Concizumab) bzw. 32 Wochen (Studien-Arme 2–4)

- Extensionsphase: bis zu 353 Wochen (Studien-Arm 1) bzw. 345 Wochen (Studien-Arme 2–4)
- Nachbeobachtungsphase: 7 Wochen.

Alle Patienten durchliefen zunächst eine 3-wöchige Screeningphase. Die anschließende Hauptphase der Studie betrug im Kontroll-Arm (Studien-Arm 1) 24 Wochen und in den Interventions-Armen (Studien-Arme 2, 3 und 4) 32 Wochen. Die Hauptphase der Interventions-Arme ist im Vergleich zum Kontroll-Arm um 8 Wochen länger, da in diesen Studien-Armen zunächst eine 5–8 Wochen andauernde Dosisanpassung von Concizumab stattfand, die dazu diente, die patientenindividuelle Erhaltungsdosis mithilfe einer validierten in-vitro-Diagnostik zu ermitteln. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab für bis zu 353 Wochen zu erhalten. Dabei setzten Patienten aus den Studien-Armen 2–4 die Behandlung unter Beibehaltung der Erhaltungsdosis von Concizumab aus der Hauptphase der Studie fort. Für Patienten aus dem Studien-Arm 1 wurde zunächst, analog zum Vorgehen in den Studien-Armen 2–4 während der Hauptphase, innerhalb von 5–8 Wochen, die patientenindividuelle Erhaltungsdosis von Concizumab bestimmt, die dann während der Extensionsphase beibehalten wurde. Im Anschluss an die Extensionsphase wurden alle Patienten über 7 Wochen nachbeobachtet.

Das Design der Studie Explorer8 wird Abbildung 4-4 dargestellt.

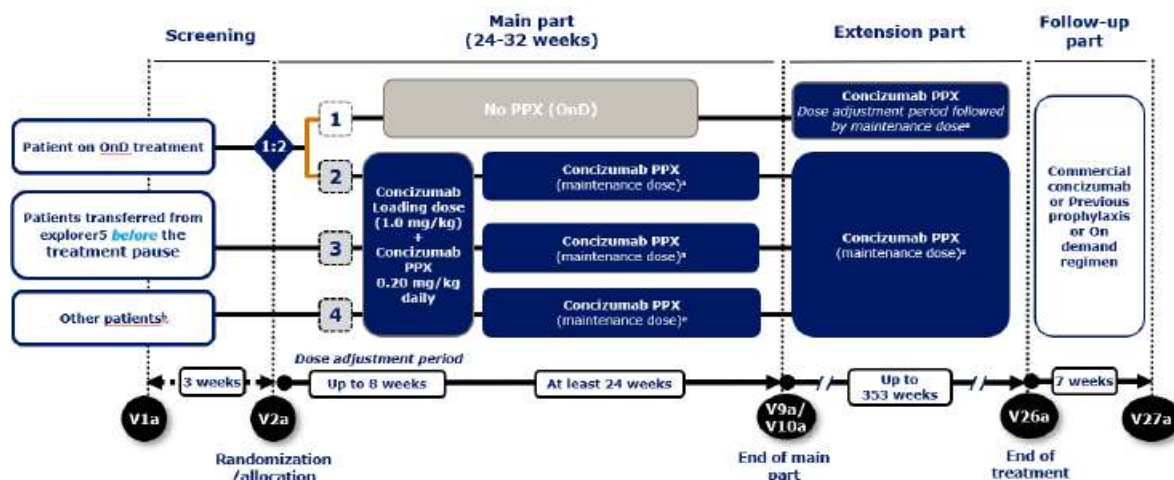


Abbildung 4-4: Schematische Darstellung der Studie Explorer8

a: Die individuelle Erhaltungsdosis beträgt 0,25 mg/kg KG, 0,20 mg/kg KG oder 0,15 mg/kg KG.

b: Weitere Patienten unter Bedarfsbehandlung oder Patienten unter Prophylaxe mit Faktorpräparaten sowie Patienten der Studie Explorer5, die nach Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen wurden und Patienten, die in die Studien-Arme 1 und 2 vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab randomisiert wurden.

Abkürzungen: KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; OnD: Bedarfsbehandlung (on demand); PPX: Prophylaxe; V: Visite

Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab:

Die Behandlung mit Concizumab wurde in den Studien Explorer7 und Explorer8 aufgrund von fünf nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei drei 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.

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. Für die Explorer8 wurden die entsprechenden Änderungen mit der Protokollversion 4 eingeführt.

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 der 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.

Nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab mit dem angepassten Dosierungsschema traten bis zum Abschluss der Hauptphase keine thromboembolischen Ereignisse auf.

Das neue Dosierungsschema wird für alle Patienten der Studien-Arme 2–4 (Behandlung mit Concizumab) angewendet. Patienten, die bereits vor der Unterbrechung eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhielten, mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen.

Patienten, die vor der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung in die Studien-Arme 1 und 2 der Explorer8 randomisiert wurden, wurden bei der Wiederaufnahme der Explorer8 dem Studien-Arm 4 zugewiesen. Patienten, die vor der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung den Studien-Armen 3 und 4 zugeteilt wurden, wurden wieder in den jeweiligen Studien-Arm der Explorer8 aufgenommen, dem sie ursprünglich zugeteilt waren. Die Randomisierung in die Studien-Arme 1 und 2 der Explorer8 wurde nach der Behandlungspause ausschließlich mit neuen Patienten wieder aufgenommen.

Tabelle 4-36: Übersicht zur Patientententeilung in der Studie Explorer8 nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab

Zuordnung vor der zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab	Zuordnung nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab
Studien-Arm 1	Studien-Arm 4 - Visite 2a
Studien-Arm 2	Studien-Arm 4 - Visite 2a
Studien-Arm 3	Studien-Arm 3 - Visite 2a
Studien-Arm 4	Studien-Arm 4 - Visite 2a

Nach Abschluss der Hauptphase der Explorer8 wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab mit dem neuen Dosierungsschema für bis zu 353 weitere Wochen 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.

Studienpopulation

In die Studie Explorer8 wurden Patienten ab 12 Jahren mit schwerer HA (FVIII < 1 %) oder mittelschwerer / schwerer HB (FIX ≤ 2 %) eingeschlossen.

Randomisierung (Studien-Arm 1 und Studien-Arm 2)

Randomisiert wurden nur Patienten, die vor der Studie als Routinebehandlung eine Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten erhielten und entweder

- aus der prospektiven, nicht-interventionellen Studie Explorer6 (NN7415-4322) in die Explorer8 überführt wurden

oder

- in den letzten 24 Wochen vor Screening ≥ 5 oder in den letzten 52 Wochen vor Screening ≥ 10 dokumentierte behandelte Blutungen hatten.

Studien-Arm 1 und Studien-Arm 2

Patienten, die vor Studienbeginn eine Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten erhielten, wurden im Verhältnis 1:2 in den Studien-Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten) oder

Studien-Arm 2 (Prophylaxe mit Concizumab) randomisiert. Patienten, die bereits **vor der Unterbrechung** der Concizumab-Behandlung in die Studien-Arme 1 und 2 randomisiert wurden, wurden **bei der Wiederaufnahme** der Studie dem Studien-Arm 4 zugewiesen. Die Randomisierung in die Studien-Arme 1 und 2 wurde nach der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab ausschließlich mit neuen Patienten wieder aufgenommen. Die neuen Patienten starteten dann bei Visite 2a.

Studien-Arm 3

Patienten, die vor Studienbeginn in der Phase-II-Studie Explorer5 (NN7415-4255) mit Concizumab behandelt wurden, konnten in Studien-Arm 3 der Studie Explorer8 die Behandlung mit Concizumab fortsetzen. Der Studienwechsel fand vor der vom Sponsor initiierten Concizumab-Behandlungspause der Studie Explorer8 statt.

Studien-Arm 4

Studien-Arm 4 sollte ca. 60 Patienten umfassen, die vor Studienbeginn eine Prophylaxe mit Faktorpräparaten erhalten haben.

Im vorliegenden Modul relevante Intervention

Routineprophylaxe mit Concizumab (Studien-Arm 2–4)

Die im Folgenden beschriebene Intervention in den Studien-Armen 2–4 entspricht der Fachinformation von Concizumab, die nach der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung in der Studie Explorer8 umgesetzt wurde.

Concizumab wurde ab dem Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung subkutan einmal täglich für 32 Wochen (bestehend aus einer initialen Startdosis, 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. Die Patienten 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 patientenindividuelle Dosis für die Erhaltungstherapie wie folgt bestimmt:

- 0,15 mg/kg → wenn nach 4 Wochen Concizumab-Routineprophylaxe die gemessene Concizumab-Exposition > 4000 ng/ml betrug
- oder
- 0,20 mg/kg → wenn nach 4 Wochen Concizumab-Routineprophylaxe die gemessene Concizumab-Exposition 200–4000 ng/ml betrug
- oder

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

Da die Anwendung von Concizumab in der Studie Explorer8 nach den Vorgaben der Fachinformation erfolgte, wird die Prüfintervention damit adäquat umgesetzt.

Patienten der Studien-Armen 2–4 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden und für bis zu 345 weitere Wochen eine Concizumab-Prophylaxe erhalten.

Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten (Studien-Arm 1)

Patienten, die in Studien-Arm 1 randomisiert wurden, setzen in der Studie Explorer8 die Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten, die sie bereits vor Studieneinschluss erhalten hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen bis zur Visite 9a (Ende der Hauptphase) fort.

Patienten des Studien-Arms 1 konnten nach der Hauptphase in die Extensionsphase überführt werden und für 265 Wochen eine Concizumab-Prophylaxe erhalten. Die Patienten erhielten Concizumab entsprechend des Dosierungsschemas laut Fachinformation.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die jährliche Blutungsrate (Annualisierte Blutungsrate, ABR) behandelter spontaner und traumatischer Blutungen (in Studien-Arm 1: von der Randomisierung bis zum Start der Extensionsphase [mind. 24 Wochen]; in Studien-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), unerwünschte Ereignisse (UE) sowie Pharmakokinetik und -dynamik.

Neben den primären und sekundären Endpunkten wurde die Patientenpräferenz, die Krankheitssymptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch verschiedene Fragebögen erhoben. Für die Bewertung der Patientenpräferenz wurde dabei der „Haemophilia Patient Preference Questionnaire“ (H-PPQ-Fragebogen) herangezogen. Die Krankheitssymptomatik wurde mittels des „Patient-Reported Outcomes Measurement Information System“ (PROMIS Short Form v2.0), des „Patient Global Impression of Severity“ (PGI-S)-Fragebogens und des „Patient Global Impression of Clinical Status“ (PGI-C)-Fragebogens erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des „Short-Form-36 Health Survey-Version 2“ (SF-36v2)-Fragebogens, „Haemophilia Treatment Experience Measure“ (Hemo-TEM)-Fragebogens, und des „Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults“ (Haem-A-QoL)-Fragebogens erfasst. Zusätzlich wurde die körperliche Aktivität der Patienten mittels Aktivitäts-Tracker gemessen.

Präspezifizierte Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt der Studie Explorer8 war als Zeitpunkt definiert, zu dem alle eingeschlossenen Patienten in Studien-Arm 1 die Visite 9a und in den Studien-Armen 2–4 die Visite 10a abgeschlossen haben (oder aus der Studie ausgeschieden sind). Damit wird sichergestellt, dass alle Patienten in den Studien-Armen 2–4 die Dosisanpassung abgeschlossen haben und mindestens zusätzliche 24 Wochen Concizumab in der endgültigen Erhaltungsdosis erhielten (oder die Behandlung abgebrochen haben). Der Datenschnitt fand am 12.07.2022 statt.

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 27.12.2022 statt und umfasste blutungsbezogene Endpunkte und Endpunkte zur Sicherheit. Dieser Datenschnitt ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da er nicht alle erhobenen Endpunkte umfasst, und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Im vorliegenden Modul relevante Analysepopulation und relevanter Datenschnitt

Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen basieren auf dem FAS der für die Fragestellung relevanten HB-Population der Studien-Arme 1 und 2 der Studie Explorer8, wobei nur Patienten berücksichtigt wurden, die nach Wiederaufnahme der Explorer8 in die Studien-Arme 1 und 2 neu randomisiert wurden. Im Sinne des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips wurden für beide Studien-Arme die Daten aller Patienten nach der Behandlungspause in die Analysen eingeschlossen.

Aus Studien-Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten) sind alle 12 HB-Patienten, die in die Studie Explorer 8 eingeschlossen wurden, 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 Studien-Arm 1 zur Visite 9) in die Analyse eingeschlossen. Geplant war eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen.

Aus Studien-Arm 2 (Routineprophylaxe mit Concizumab) sind diejenigen Patienten für das vorliegende Dossier relevant, die ausschließlich entsprechend der Concizumab-Fachinformation behandelt wurden. Patienten, die vor der Unterbrechung in die Studien-Arme 1 und 2 randomisiert wurden, wurden bei der Wiederaufnahme der Studie dem Studien-Arm 4 zugewiesen. Patienten, die vor der Unterbrechung den Studien-Armen 3 und 4 zugeteilt wurden, wurden wieder in den jeweiligen Studien-Arm aufgenommen, dem sie ursprünglich zugeteilt waren. Die Randomisierung in die Studien-Arme 1 und 2 wurde nach der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab ausschließlich mit neuen Patienten wieder aufgenommen. Die neuen Patienten starteten dann bei Visite 1a. Somit bestand Studien-Arm 2 nach der Behandlungspause nur aus neuen Patienten, die ausschließlich das neue Concizumab-Behandlungsschema erhielten (n= 24 für HB). Das Dosierungsschema, das in der Studie Explorer8 ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das der Fachinformation entsprechende Dosierungsschema. Alle dargestellten Analysen basieren somit auf Patienten, die eine der Fachinformation entsprechende Concizumab-Dosierung (Studien-Arm 2) oder eine Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten erhalten haben (Studien-Arm 1).

Daraus ergibt sich eine relevante Analysenpopulation von $n = 12$ für Studien-Arm 1 (Kontrolle) und $n = 24$ für Studien-Arm 2 (Concizumab) für die Teilpopulation HB. Im Sinne des ITT-Prinzips wurden für Studien-Arm 2 auch die Daten von Patienten, die die Beobachtungsdauer von 32 Wochen nicht erreicht hatten, in die Analyse eingeschlossen.

In die Analyse eingeschlossen wurden ausschließlich Daten von Beginn der Fachinformationskonformen Behandlung bis zum primären Datenschnitt am 12.07.2022.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der Studie Explorer8 handelt es sich um eine offene, teilrandomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht. Die vom G-BA definierte zVT wird dementsprechend in der Explorer8 nicht abgebildet. Die Studie ist daher aus formellen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Gründen der Transparenz werden im Folgenden dennoch die Ergebnisse der Explorer8 dargestellt und die Verzerrungsaspekte und das Verzerrungspotenzial mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F bewertet.

Die Randomisierung der Studien-Arme 1 und 2 erfolgte im Verhältnis 1:2 unter Verwendung eines Interactive Web Response System (IWRS). Die Randomisierung war stratifiziert nach Hämophilie-Typ (HA, HB) und Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden). Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Explorer8 wird deshalb als insgesamt „niedrig“ eingestuft.

Zusammenfassung der Ergebnisse der pivotalen Studie Explorer8

Mortalität

Gesamtmortalität

Tabelle 4-37: Operationalisierung für den Endpunkt „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
Explorer8	<p>Die „Gesamtmortalität“ wurde in der Studie Explorer8 über den Studienzeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalysen erfasst.</p> <p>Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 12.07.2022 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HB. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ adäquat umgesetzt.</p> <p>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.</p>
HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Explorer8	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesamtmortalität“ wurde mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F vorgenommen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ als „niedrig“ bewertet.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 12.07.2022 war weder in Studien-Arm 1 (Kontrolle) noch in Studien-Arm 2 (Concizumab) ein Patient verstorben. Somit ergibt sich für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ kein signifikanter Unterschied zwischen den Studien-Armen.

Morbidität**Behandelte Blutungsepisoden**

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „behandelte Blutungsepisoden“

Studie	Operationalisierung
Explorer8	<p>Die Anzahl der „behandelten Blutungsepisoden“ war ein primärer Endpunkt der Studie Explorer8. Die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden während der jeweiligen Beobachtungszeiträume definiert die annualisierte Blutungsrate (ABR) eines Patienten.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Blutungsepisoden wurden zu jeder Studienvsiste erfasst.</p> <p>Im Einzelnen wurden folgende Ereignisse betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 12.07.2022 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HB. 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.</p> <p>Für die Anzahl der Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit wurde das Effektmaß OR (Odds Ratio) mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlung und der Blutungshäufigkeit vor dem Screening.</p>
ABR: Annualisierte Blutungsrate; HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; OR: Odds Ratio	

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „behandelte Blutungsepisoden“ in ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Explorer8	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „behandelte Blutungsepisoden“ wurde mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F vorgenommen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „behandelte Blutungsepisoden“ als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „behandelte Blutungsepisoden“ aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer8 ^a 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	24	3,10 [1,91; 5,04]	12	14,78 [8,14; 26,86]	0,21 [0,10; 0,45]	< 0,0001
Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden	24	1,76 [1,02; 3,03]	12	10,45 [5,66; 19,27]	0,17 [0,08; 0,37]	< 0,0001
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen	24	2,61 [1,50; 4,55]	12	12,55 [6,29; 25,04]	0,21 [0,09; 0,50]	0,0004
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen	24	1,44 [0,70; 2,92]	12	3,91 [1,52; 10,05]	0,37 [0,12; 1,16]	0,0883
Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden	24	3,98 [2,58; 6,13]	12	19,32 [11,31; 32,99]	0,21 [0,10; 0,41]	< 0,0001
a: Datenschnitt vom 12.07.2022						
b: Analysepopulation: Alle randomisierten Patienten mit HB (relevante ITT-Analysepopulation).						

Studie: Explorer8 ^a 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
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; HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse						
Quellen: Anhang 4-H Tabellen 2.2.2, 2.2.4, 2.2.5, 2.2.6, 2.2.7, 2.2.8, 2.2.10						

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 3,10 und im Vergleichsarm 14,78. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,21 [0,10; 0,45]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,76 und im Vergleichsarm 10,45. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,17 [0,08; 0,37]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 2,61 und im Vergleichsarm 12,55. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,21 [0,09; 0,50]; p-Wert: 0,0004).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,44 und im Vergleichsarm 3,91. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,37 [0,12; 1,16]; p-Wert: 0,0883).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 3,98 und im Vergleichsarm 19,32. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,21 [0,10; 0,41]; p-Wert: < 0,0001).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer ^{8a} 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 Blutungsfreiheit	24	10	12	1	7,94 [0,87; 72,14]	0,0658
a: Datenschnitt vom 12.07.2022 b: Analysepopulation: Alle randomisierten Patienten mit HB (relevante ITT-Analysepopulation). 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						
HB: Hämophilie B; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio						
Quellen: Anhang 4-H Tabelle 2.2.12						

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ ereigneten sich im Interventionsarm 10 Ereignisse, während im Vergleichsarm lediglich ein Patient ohne Blutungsereignisse waren. Es zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95 %-KI]: 7,94 [0,87; 72,14]; p-Wert: 0,0658).

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“

Studie	Operationalisierung
Explorer ⁸	<p>Die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ waren sekundäre Endpunkte der Studie und wurden mittels validierter Fragebögen erhoben.</p> <p>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.</p> <p>Krankheitssymptomatik</p> <p>Zur Bewertung der patientenberichteten Krankheitssymptomatik wurden die generischen Messinstrumente zur patientenberichteten Erhebung PGI-C und PGI-S herangezogen.</p> <p><u>PGI-C</u></p> <p>Der Fragebogen PGI-C erfasst die Morbidität anhand der Veränderung der körperlichen Leis-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>tungsfähigkeit. 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.</p> <p>Der PGI-C wurde während der Hauptphase der Studie Explorer8 zu Woche 4, 8, 16, 24 und 32 erhoben, wobei für den Behandlungsvergleich nur die Auswertung bis Woche 24 relevant ist.</p> <p>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 es 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.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für den Vergleich zwischen einer Routineprophylaxe mit Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Blutgerinnungsfaktorpräparaten 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.</p> <p>Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 12.07.2022 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HB. Das ITT-Prinzip wurde dementsprechend adäquat umgesetzt.</p> <p>PGI-S</p> <p>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".</p> <p>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.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für den Vergleich zwischen einer Routineprophylaxe mit Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Blutgerinnungsfaktorpräparaten 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 es 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.</p> <p>Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 12.07.2022 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HB. Das ITT-Prinzip wurde dementsprechend adäquat umgesetzt.</p> <p>Gesundheitszustand</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wurden folgende Fragebögen verwendet.</p> <p>PROMIS</p> <p>PROMIS ist ein validiertes, generisches System zur Bewertung der Morbidität, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbstberichteten Beurteilung der körperlichen, psychischen und sozialen Gesundheit besteht.</p> <p>In der Studie Explorer8 wurden die Skalen „Upper Extremity Short Form 7a“ und „PROMIS Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a“ des patientenberichteten Fragebogens PROMIS</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>erhoben.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Differenz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges'g, berechnet. Die grafische Darstellung der Analysen erfolgt in Anhang 4-H.</p> <p>Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 12.07.2022 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HB für die mindestens zu Baseline und Woche 24 Daten vorlagen. Das ITT-Prinzip wurde dementsprechend adäquat umgesetzt.</p>
	<p>ePRO: Electronic patient-reported outcomes; HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ erhoben mittels PGI-C, PGI-S und PROMIS in ergänzender teil-randomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Explorer8						
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
ITT: Intention-to-treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System						

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 73,9 % im Interventionsarm und 66,7 % im Vergleichsarm. Der PGI-C wurde nicht zu Baseline erhoben.

Für den **PGI-S** lagen die Rücklaufquoten bei 62,5 % (Baseline) bzw. 73,9 % (Woche 24) im Interventionsarm. Im Vergleichsarm lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu Woche 24 bei 66,7 %.

Für die Skala „Schmerzintensität“ des **PROMIS** lagen die Rücklaufquoten im Interventionsarm zu Baseline bei 62,5 % (niedrigster Wert), zu Woche 24 bei 73,9 %. Im Vergleichsarm lagen die Rücklaufquoten bei 58,3 % zu Baseline und zu Woche 24 bei 66,7 %. Die niedrigste Rücklaufquote mit 41,7 % wurde zu Woche 8 verzeichnet. Für die Skala „Funktion der oberen Extremitäten“ des PROMIS lagen die Rücklaufquoten im Interventionsarm zu Baseline bei 54,2 % (niedrigster Wert), zu Woche 24 bei 69,6 %. Im Vergleichsarm lag die Rücklaufquote zu Baseline bei 58,3 % und zu Woche 24 bei 66,7 %. Die niedrigste Rücklaufquote mit 41,7 % wurde zu Woche 8 verzeichnet.

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

Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitszustand“ wurde mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F vorgenommen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wegen der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ erhoben mittels PGI-C und PGI-S zu Woche 24 aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer ^{8a} Endpunkt	Concizumab		Kontrolle		Concizumab vs. Kontrolle			p-Wert ^e
	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	RR ^d [95 %-KI]	OR ^d [95 %-KI]	RD ^d [95 %-KI]	
PGI-C^f	24	10 (41,7)	12	1 (8,3)	5,00 [0,72, 34,63]	7,86 [0,87, 71,06]	33,33 [8,16, 58,50]	0,0454
PGI-S^g	24	7 (29,2)	12	0 (0)	7,80 [0,48, 126,13]	10,71 [0,56, 205,38]	29,17 [10,98, 47,35]	0,0441
a: Datenschnitt vom 12.07.2022 b: Analysepopulation: Alle randomisierten Patienten mit HB (relevante HB-Analysepopulation). c: Anzahl der Patienten, die als Responder zu Woche 24 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. g: Für den Vergleich zwischen Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Blutgerinnungsfaktorpräparaten 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.								
HB: Hämophilie B; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko								
Quellen: Anhang 4-H Tabellen 2.3.1.1 und 2.3.1.2								

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-C gaben 10 Patienten (41,7 %) 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]: 5,00 [0,72; 34,63]; p-Wert: 0,0454).

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-S gaben 29,2 % der Patienten im Interventionsarm eine Verbesserung an. Im Vergleichsarm hingegen gab kein Patient zu Woche 24 eine Verbesserung an. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (RR [95 %-KI]: 7,80 [0,48; 126,13]; p-Wert: 0,0441).

Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand erhoben mittels PROMIS“

Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ erhoben mittels PROMIS aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer8 ^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)
PROMIS						
Schmerzintensität						
Baseline	24	15	3,47 (2,00)	12	7	3,57 (2,15)
Woche 4	23	17	2,12 (1,87)	12	7	3,00 (3,06)
Woche 8	23	17	1,88 (2,15)	12	5	2,80 (1,79)
Woche 16	23	18	2,39 (2,45)	12	7	3,86 (3,13)
Woche 24	23	17	2,88 (3,08)	12	8	4,38 (2,20)
Funktion der oberen Extremitäten						
Baseline	24	13	41,79 (11,62)	12	7	37,44 (5,46)
Woche 4	23	14	45,81 (10,01)	12	7	43,97 (14,56)
Woche 8	23	15	46,53 (10,36)	12	5	41,55 (3,64)
Woche 16	23	16	46,99 (10,37)	12	7	43,61 (9,61)
Woche 24	23	16	47,41 (10,36)	12	8	45,15 (9,37)
a: Datenschnitt vom 12.07.2022						
b: Analysepopulation: Alle randomisierten Patienten mit HB (relevante ITT-Analysepopulation), die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren.						
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen						
HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung						
Quellen: Anhang 4-H Tabellen 2.3.2.18 und 2.3.2.19						

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung von Baseline bis Woche 24 für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ erhoben mittels PROMIS über den Beobachtungszeitraum aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer8 ^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								
Schmerzintensität	23	10	-1,22 (0,70)	12	4	0,47 (1,11)	-1,69 [-4,28; 0,91] 0,1944	-0,65 [-1,72; 0,41]
Funktion der oberen Extremitäten	23	9	5,31 (3,05)	12	4	3,40 (4,38)	1,91 [-8,88; 12,70] 0,7182	0,19 [-0,90; 1,29],
a: Datenschnitt vom 12.07.2022 b: Analysepopulation: Randomisierte Patienten mit HA (relevante ITT-Analysepopulation), die bis mindestens Woche 24 in der Studie waren. c: Anzahl der Patienten, für die mindestens zur Baseline und zu Woche 24 Daten vorlagen und somit 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								
HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz								
Quellen: Anhang 4-H Tabellen 2.3.1.20 und 2.3.1.21								

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand“ erhoben anhand der Skalen „Schmerzintensität“ und „Funktion der oberen Extremitäten“ zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Schmerzintensität: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95 %-KI]: -1,69 [-4,28; 0,91]; p-Wert: 0,1944; Funktion der oberen Extremitäten: SMD [95 %-KI]: 1,91 [-8,88; 12,70]; p-Wert: 0,7182).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
Explorer8	<p>Die „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ war ein sekundärer Endpunkt der Studie und wurden mittels validierter Fragebögen erhoben.</p> <p>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.</p> <p>Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 12.07.2022 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HB für die mindestens zu Baseline und Woche 24 Daten vorlagen. Das ITT-Prinzip wurde dementsprechend adäquat umgesetzt.</p> <p><u>SF-36v2</u></p> <p>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 Explorer8 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Domänen „körperliche Schmerzen“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“ erhoben.</p> <p>Die in der Studie erhobenen Domänen bestehen aus 2 (körperliche Schmerzen) bzw. 10 Items (körperliche Funktionsfähigkeit).</p> <p>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. Die grafische Darstellung der Analysen erfolgt in Anhang 4-H.</p> <p><u>Haem-A-QoL</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Differenz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges'g, berechnet. Die grafische Darstellung der Analysen erfolgt in Anhang 4-H.</p> <p><u>Hemo-TEM</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Hemo-TEM-Fragebogen wurde in der Studie Explorer8 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.</p> <p>Die Veränderung des Hemo-TEM -Scores von Baseline bis Wochen 24 wurden mittels AN-COVA 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.</p> <p>Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Differenz eine SMD, in Form von Hedges'g, berechnet. Die grafische Darstellung der Analysen erfolgt in Anhang 4-H.</p>
<p>HB: Hämophilie B; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; ITT: Intention-to-treat; LS: least square; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>	

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM in ergänzender teilerandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Explorer8						
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
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; ITT: Intention-to-treat; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2						

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 62,5 %, zu Woche 24 bei 73,9 %. Die niedrigste Rücklaufquote mit 62,5 % wurde zu Baseline verzeichnet. Im Vergleichsarm lag die Rücklaufquote zu Baseline sowie zu Woche 24 bei 66,7 %. Am niedrigsten war die Rücklaufquote für alle Items im Vergleichsarm zu Woche 8 mit 41,7 %.

Die Rücklaufquoten des **Haem-A-QoL** lagen im Interventionsarm für die meisten Dimensionen bei 45,8 % zu Baseline, bei 30,4 % zu Woche 24. Ausgenommen davon waren die Dimensionen „Sport und Freizeit“ (37,5 % zu Baseline und jeweils 26,1 % zu Woche 24) „Arbeit und Schule“ (41,7 % zu Baseline, 30,4 % zu Woche 24) und „Familienplanung“ (37,5 % zu Baseline und jeweils 21,7 % zu Woche 24)). Im Vergleichsarm lagen die Rücklaufquoten des Haem-A-QoL für die meisten Dimensionen bei 33,3 % zu Baseline und 25,0 % zu Woche 24. Am niedrigsten war die Rücklaufquote zu Woche 4 und Woche 8 mit 16,7 %. Ausgenommen davon waren die Dimensionen „Sport und Freizeit“ (25,0 % zu Baseline sowie zu Woche 24, mit dem niedrigsten Wert zu Woche 4 und Woche 8) „Arbeit und Schule“ (25,0 % zu Baseline und 16,7 % ab Woche 4 bis Woche 24 [niedrigster Wert]) und „Familienplanung“ (16,7 % zu Baseline bis hin zu Woche 24).

Die Rücklaufquoten des **Hemo-TEM** lagen im Interventionsarm für alle Domänen zu Baseline bei 62,5 % (niedrigster Wert), bei 73,9 % zu Woche 24. Im Vergleichsarm lagen die Rücklaufquoten für alle Domänen zu Baseline und zu Woche 24 bei 66,7 %.

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

Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F vorgenommen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wegen der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt.

Tabelle 4-50: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer ^{8a} Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)
SF-36v2						
Physischer Summenscore						
Baseline	24	15	43,71 (7,93)	12	8	37,20 (9,61)
Woche 4	23	17	47,27	12	8	38,13

Studie: Explorer8^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N^b	n^c	Mittelwert (SD)	N^b	n^c	Mittelwert (SD)
			(9,51)			(11,74)
Woche 8	23	17	48,59 (7,95)	12	5	43,66 (4,91)
Woche 16	23	18	47,47 (7,38)	12	7	38,55 (9,95)
Woche 24	23	17	48,79 (7,34)	12	8	41,76 (7,26)
Körperliche Funktionsfähigkeit						
Baseline	24	15	43,89 (9,09)	12	8	38,16 (10,25)
Woche 4	23	17	48,42 (8,94)	12	8	41,03 (11,62)
Woche 8	23	17	48,65 (9,92)	12	5	43,38 (4,19)
Woche 16	23	18	46,59 (10,64)	12	7	43,05 (10,18)
Woche 24	23	17	46,85 (10,13)	12	8	45,58 (10,27)
Körperliche Rollenfunktion						
Baseline	24	15	43,24 (8,41)	12	8	39,76 (9,12)
Woche 4	23	17	48,17 (9,72)	12	8	38,07 (9,75)
Woche 8	23	17	48,83 (7,73)	12	5	45,03 (6,47)
Woche 16	23	18	47,43 (9,77)	12	7	36,95 (4,85)
Woche 24	23	17	48,31 (10,49)	12	8	39,47 (5,81)
Körperliche Schmerzen						
Baseline	24	15	43,61 (9,33)	12	8	38,92 (7,66)
Woche 4	23	17	47,86 (7,52)	12	8	38,92 (10,07)
Woche 8	23	17	49,52 (7,69)	12	5	47,97 (10,40)
Woche 16	23	18	49,01	12	7	37,63

Studie: Explorer8^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N^b	n^c	Mittelwert (SD)	N^b	n^c	Mittelwert (SD)
			(9,80)			(13,34)
Woche 24	23	17	50,19 (9,28)	12	8	39,67 (11,86)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
Baseline	24	15	43,99 (9,05)	12	8	41,24 (6,84)
Woche 4	23	17	48,15 (10,51)	12	8	36,72 (10,63)
Woche 8	23	17	48,71 (7,81)	12	5	41,39 (9,61)
Woche 16	23	18	48,04 (6,96)	12	7	38,45 (11,47)
Woche 24	23	17	48,63 (10,29)	12	8	39,99 (12,25)
Psychischer Summenscore						
Baseline	24	15	46,86 (10,41)	12	8	51,22 (12,81)
Woche 4	23	17	53,36 (8,96)	12	8	44,90 (11,47)
Woche 8	23	17	51,89 (7,79)	12	5	49,64 (10,28)
Woche 16	23	18	51,21 (8,24)	12	7	46,75 (10,77)
Woche 24	23	17	49,33 (11,71)	12	8	44,66 (10,24)
Psychisches Wohlbefinden						
Baseline	24	15	45,81 (9,35)	12	8	45,31 (12,15)
Woche 4	23	17	51,95 (7,63)	12	8	41,38 (12,50)
Woche 8	23	17	50,41 (9,31)	12	5	48,25 (10,63)
Woche 16	23	18	50,72 (7,90)	12	7	43,39 (11,04)
Woche 24	23	17	49,48 (11,88)	12	8	41,71 (11,95)
Emotionale Rollenfunktion						

Studie: Explorer8 ^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)
Baseline	24	15	43,64 (11,07)	12	8	47,90 (10,68)
Woche 4	23	17	50,02 (7,93)	12	8	43,98 (11,77)
Woche 8	23	17	50,23 (7,76)	12	5	46,42 (9,34)
Woche 16	23	18	46,69 (10,33)	12	7	42,74 (12,78)
Woche 24	23	17	45,93 (11,25)	12	8	43,55 (11,16)
Vitalität						
Baseline	24	15	50,62 (8,23)	12	8	51,86 (8,66)
Woche 4	23	17	55,74 (9,88)	12	8	44,80 (10,65)
Woche 8	23	17	55,92 (9,03)	12	5	47,85 (7,45)
Woche 16	23	18	55,07 (7,78)	12	7	50,05 (7,36)
Woche 24	23	17	53,47 (10,75)	12	8	49,63 (11,45)
Soziale Funktionsfähigkeit						
Baseline	24	15	44,64 (10,70)	12	8	45,43 (10,36)
Woche 4	23	17	50,85 (9,17)	12	8	42,93 (9,06)
Woche 8	23	17	48,79 (9,17)	12	5	50,32 (8,39)
Woche 16	23	18	49,54 (7,73)	12	7	44,45 (9,09)
Woche 24	23	17	48,49 (9,95)	12	8	42,93 (6,80)
Haem-A-QoL						
Gesamtscore						
Baseline	24	11	37,02 (18,27)	12	4	32,15 (22,51)
Woche 4	23	10	30,31	12	2	14,50

Studie: Explorer8 ^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)
			(18,,8)			(7,93)
Woche 8	23	10	23,39 (12,31)	12	2	13,86 (8,84)
Woche 16	23	9	25,27 (15,34)	12	3	29,19 (24,68)
Woche 24	23	7	28,22 (14,02)	12	3	36,91 (31,23)
Bewältigung						
Baseline	24	11	33,33 (25,55)	12	4	37,50 (8,33)
Woche 4	23	10	30,83 (24,86)	12	2	20,83 (29,46)
Woche 8	23	10	18,33 (15,61)	12	2	33,33 (11,79)
Woche 16	23	9	17,59 (18,84)	12	3	22,22 (25,46)
Woche 24	23	7	20,24 (12,60)	12	3	44,44 (29,27)
Wohlbefinden / Gefühle						
Baseline	24	11	24,43 (22,96)	12	4	28,12 (28,18)
Woche 4	23	10	20,00 (18,82)	12	2	9,38 (13,26)
Woche 8	23	10	11,25 (12,43)	12	2	9,38 (13,26)
Woche 16	23	9	16,67 (19,76)	12	3	29,17 (35,54)
Woche 24	23	7	16,07 (14,37)	12	3	29,17 (40,18)
Zukunft						
Baseline	24	11	37,73 (22,51)	12	4	27,50 (35,00)
Woche 4	23	10	30,00 (20,55)	12	2	7,50 (10,61)
Woche 8	23	10	23,50 (12,92)	12	2	15,00 (0,00)
Woche 16	23	9	31,67	12	3	35,00

Studie: Explorer8^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N^b	n^c	Mittelwert (SD)	N^b	n^c	Mittelwert (SD)
			(17,68)			(35,00)
Woche 24	23	7	28,57 (21,16)	12	3	40,00 (43,30)
Partnerschaft und Sexualität						
Baseline	24	11	18,94 (33,35)	12	4	2,08 (4,17)
Woche 4	23	10	25,83 (40,15)	12	2	0,00 (0,00)
Woche 8	23	10	16,67 (31,67)	12	2	0,00 (0,00)
Woche 16	23	9	9,26 (12,80)	12	3	11,11 (19,25)
Woche 24	23	7	13,10 (19,16)	12	3	22,22 (38,49)
Körperliche Gesundheit						
Baseline	24	11	57,73 (25,14)	12	4	45,00 (33,17)
Woche 4	23	10	35,00 (34,40)	12	2	20,00 (21,21)
Woche 8	23	10	28,00 (26,06)	12	2	17,50 (24,75)
Woche 16	23	9	31,11 (27,47)	12	3	33,33 (38,19)
Woche 24	23	7	32,86 (28,41)	12	3	45,00 (47,70)
Sport und Freizeit						
Baseline	24	9	58,33 (21,21)	12	3	40,00 (39,05)
Woche 4	23	7	46,07 (28,79)	12	2	15,00 (7,07)
Woche 8	23	8	47,08 (28,27)	12	2	17,50 (10,61)
Woche 16	23	8	42,03 (29,64)	12	3	43,33 (28,43)
Woche 24	23	6	52,50 (31,10)	12	3	54,58 (37,09)
Behandlung						

Studie: Explorer8^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N^b	n^c	Mittelwert (SD)	N^b	n^c	Mittelwert (SD)
Baseline	24	11	40,06 (21,78)	12	4	28,91 (14,52)
Woche 4	23	10	32,81 (16,35)	12	2	23,44 (19,89)
Woche 8	23	10	25,62 (17,23)	12	2	18,75 (26,52)
Woche 16	23	9	28,82 (22,03)	12	3	27,08 (14,09)
Woche 24	23	7	32,14 (17,93)	12	3	32,29 (28,36)
Selbsteinschätzung						
Baseline	24	11	40,91 (20,10)	12	4	44,69 (22,74)
Woche 4	23	10	34,50 (19,92)	12	2	32,50 (10,61)
Woche 8	23	10	30,50 (18,92)	12	2	20,00 (7,07)
Woche 16	23	9	32,22 (17,87)	12	3	43,33 (23,09)
Woche 24	23	7	35,71 (19,24)	12	3	41,67 (32,53)
Arbeit und Schule						
Baseline	24	10	20,62 (21,66)	12	3	18,75 (27,24)
Woche 4	23	8	17,97 (20,98)	12	2	0,00 (0,00)
Woche 8	23	10	17,50 (17,87)	12	2	0,00 (0,00)
Woche 16	23	9	13,19 (20,60)	12	2	3,12 (4,42)
Woche 24	23	7	21,43 (19,72)	12	2	15,62 (22,10)
Familienplanung						
Baseline	18	10	24,38 (22,91)	9	3	12,50 (21,65)
Woche 4	18	8	16,67 (26,26)	9	1	0 (NBB)

Studie: Explorer8^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N^b	n^c	Mittelwert (SD)	N^b	n^c	Mittelwert (SD)
Woche 8	18	7	19,05 (27,65)	9	1	43,75 (NBB)
Woche 16	18	7	16,67 (29,24)	9	2	16,67 (23,57)
Woche 24	17	7	17,56 (29,19)	9	3	8,33 (14,43)
Hemo-TEM						
Gesamtscore						
Baseline	24	15	23,08 (14,59)	12	8	24,88 (13,56)
Woche 24	23	17	5,92 (5,52)	12	8	12,78 (14,43)
Schwierigkeiten mit der Injektion						
Baseline	24	15	20,56 (23,33)	12	8	31,25 (24,70)
Woche 24	23	17	3,92 (8,90)	12	8	5,21 (9,90)
Emotionale Auswirkungen						
Baseline	24	15	26,89 (22,45)	12	8	30,73 (15,90)
Woche 24	23	17	9,95 (10,77)	12	8	16,77 (18,95)
Beeinträchtigung des täglichen Lebens						
Baseline	24	15	23,33 (19,83)	12	8	23,44 (17,28)
Woche 24	23	17	1,84 (6,16)	12	8	17,97 (19,89)
Körperliche Auswirkungen						
Baseline	24	15	20,83 (14,69)	12	8	22,92 (12,20)
Woche 24	23	17	7,60 (7,69)	12	8	8,33 (10,68)
Behandlungsaufwand						
Baseline	24	15	23,81 (17,22)	12	8	16,07 (12,52)
Woche 24	23	17	6,30 (7,09)	12	8	15,62 (17,59)

Studie: Explorer8 ^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle		
	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)	N ^b	n ^c	Mittelwert (SD)
a: Datenschnitt vom 22.07.2022						
b: Analysepopulation: Alle randomisierten Patienten mit HB (relevante HB-Analysepopulation), die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren.						
c: Anzahl der Patienten, welche in die Analyse eingingen						
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HB: Hämophilie B; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2; SD: Standardabweichung						
Quellen: Anhang 4-H Tabellen 2.3.2.1, 2.3.2.2, 2.3.2.3, 2.3.2.4, 2.3.2.5, 2.3.2.6, 2.3.2.7, 2.3.2.8, 2.3.2.9, 2.3.2.10, 2.3.2.11, 2.3.2.12, 2.3.2.13, 2.3.2.14, 2.3.2.15, 2.3.2.16, 2.3.2.17, 2.3.2.18, 2.3.2.19, 2.3.2.20, 2.3.2.21, 2.3.2.22, 2.3.2.23, 2.3.2.24, 2.3.2.25, 2.3.2.26, 2.3.2.27, 2.3.2.28, 2.3.2.29						

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung von Baseline bis Woche 24 für den Endpunkt „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ erhoben mittels SF-36v2, Haem-A-QoL und Hemo-TEM über den Beobachtungszeitraum aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer8 ^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle			Concizumab vs. Kontrolle	
	N ^b	n ^c	LS Mean (SE)	N ^b	n ^c	LS Mean (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^c [95 %-KI]
SF-36v2								
Physischer summenscore	24	10	5,91 ^d (2,02)	12	5	-0,90 ^d (2,78)	6,82 ^d [-0,47; 14,10] 0,0657	0,93 [-0,09; 1,96]
Körperliche Funktionsfähig- keit	23	10	-0,08 ^d (2,84)	12	5	-1,10 ^d (3,81)	1,02 ^d [-9,00; 11,04] 0,8368	0,10 [-0,88; 1,08]
Körperliche Rol- lenfunktion	23	10	6,28 ^d (2,75)	12	5	-5,52 ^d (3,91)	11,80^d [1,98; 21,62] 0,0201	1,18 [0,12; 2,23]
Körperliche Schmerzen	23	10	11,38 ^d (2,75)	12	5	-3,70 ^d (3,74)	15,08^d [5,44; 24,73] 0,0033	1,53 [0,43; 2,63]
Allgemeine Ge- sundheits-wahr- nehmung	23	10	2,67 ^d (2,40)	12	5	-1,34 ^d (3,50)	4,00 ^d [-4,73; 12,74] 0,3571	0,45 [-0,54; 1,45]
Psychischer Summenscore	23	10	-0,76 ^d (3,04)	12	5	-6,20 ^d (4,27)	5,44 ^d [-5,33; 16,22] 0,3109	0,49 [-0,50; 1,49]
Psychisches Wohlbefinden	23	10	0,68 ^d (3,24)	12	5	-6,65 ^d (4,58)	7,33 ^d [-4,13; 18,79]	0,62 [-0,38; 1,62]

Studie: Explorer8 ^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle			Concizumab vs. Kontrolle	
	N ^b	n ^c	LS Mean (SE)	N ^b	n ^c	LS Mean (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^c [95 %-KI]
							0,2017	
Emotionale Rollenfunktion	23	10	-0,21 ^d (3,00)	12	5	-6,29 ^d (4,14)	6,08 ^d [-4,50; 16,67] 0,2502	0,56 [-0,44; 1,56]
Vitalität	23	10	1,27 ^d (3,43)	12	5	-5,50 ^d (4,90)	6,77 ^d [-5,35; 18,89] 0,2634	0,54 [-0,45; 1,54]
Soziale Funktionsfähigkeit	23	10	2,82 ^d (2,71)	12	5	-0,90 ^d (3,81)	3,72 ^d [-5,81; 13,26] 0,4322	0,38 [-0,61; 1,37]
Haem-A-QoL								
Gesamtscore	23	7	-12,27 ^d (2,94)	12	3	4,59 ^d (5,31)	-16,86^d [-29,75; -3,96] 0,0134	-1,64 [-3,05; -0,22]
Bewältigung	23	7	-11,10 ^d (6,59)	12	3	10,82 ^d (10,80)	-21,92 ^d [-48,62; 4,77] 0,1013	-0,96 [-2,29; 0,36]
Wohlbefinden / Gefühle	23	7	-11,09 ^d (4,23)	12	3	-1,47 ^d (6,87)	-9,62 ^d [-26,40; 7,16] 0,2429	-0,66 [-1,96; 0,64]
Zukunft	23	7	-11,61 ^d (5,01)	12	3	3,28 ^d (8,74)	-14,89 ^d [-36,14; 6,35] 0,1574	-0,85 [-2,17; 0,46]
Partnerschaft und Sexualität	23	7	-4,85 ^d (9,66)	12	3	17,28 ^d (16,51)	-22,13 ^d [-62,28; 18,02] 0,2610	-0,66 [-1,96; 0,64]
Körperliche Gesundheit	23	7	-24,80 ^d (5,93)	12	3	-1,59 ^d (11,86)	-23,21 ^d [-51,88; 5,47] 0,1060	-1,10 [-2,44; 0,24]
Sport und Freizeit	23	6	-20,16 ^d (8,65)	12	2	3,91 ^d (19,83)	-24,08 ^d [-78,33; 30,18] 0,3497	-0,84 [-2,41; 0,73]
Behandlung	23	7	-15,03 ^d (4,11)	12	3	2,27 ^d (6,46)	-17,30^d [-34,16; -0,45] 0,0448	-1,22 [-2,58; 0,13]
Selbsteinschätzung	23	7	-9,70 ^d (5,12)	12	3	-3,24 ^d (8,34)	-6,46 ^d [-26,87; 13,96] 0,5135	-0,36 [-1,65; 0,92]

Studie: Explorer8 ^a Endpunkt	Concizumab			Kontrolle			Concizumab vs. Kontrolle	
	N ^b	n ^c	LS Mean (SE)	N ^b	n ^c	LS Mean (SE)	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^e [95 %-KI]
Arbeit und Schule	23	7	-4,70 ^d (4,95)	12	2	-0,36 ^d (11,15)	-4,34 ^d [-30,74; 22,06] 0,7311	-0,26 [-1,78; 1,27]
Familienplanung	17	6	-3,18 ^d (3,76)	9	3	-4,26 ^d (5,67)	1,08 ^d [-14,64; 16,80] 0,8785	0,10 [-1,26; 1,45]
Hemo-TEM								
Gesamt	23	10	-18,56 ^f (3,13)	12	5	-4,04 ^f (4,31) ^f	-14,52^f [-26,34; -2,70] 0,0205^f	-1,39 [-2,57; -0,21]
Schwierigkeiten mit der Injektion	23	10	-15,63 ^f (5,04)	12	5	-21,59 ^f (3,76)	-5,96 ^f [-19,99; 8,08] 0,3704	-0,48 [-1,57; 0,61]
Emotionale Auswirkungen	23	10	-20,55 ^f (4,40)	12	5	-2,59 ^f (5,93)	-17,95^f [-34,42; -1,49] 0,0352	-1,23 [-2,39; -0,07]
Beeinträchtigung des täglichen Lebens	23	10	-20,17 ^f (3,61)	12	5	4,57 (5,12)	-24,74^f [-38,59; -10,89] 0,0023	-2,04 [-3,34; -0,74]
Körperliche Auswirkungen	23	10	-15,72 ^f (2,72)	12	5	-8,09 ^f (3,83)	-7,62 ^f [-17,97; 2,72] 0,1331	-0,84 [-1,95; 0,28]
Behandlungsaufwand	23	10	-13,57 ^f (4,07)	12	5	0,14 ^f (5,75)	-13,71 ^f [-29,26; 1,84] 0,0784	-1,00 [-2,14; 0,13]
<p>a: Datenschnitt vom 12.07.2022</p> <p>b: Analysepopulation: Randomisierte Patienten mit HA (relevante ITT-Analysepopulation), die bis mindestens Woche 24 in der Studie waren.</p> <p>c: Anzahl der Patienten, für die mindestens zur Baseline und zu Woche 24 Daten vorlagen und somit in die Analyse eingingen.</p> <p>d: Berechnet mittels MMRM adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening, Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren.</p> <p>e: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g.</p> <p>f: Berechnet mittels ANCOVA adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und Baseline-Wert.</p>								
<p>Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HB: Hämophilie B; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>								
<p>Quellen: Anhang 4-H Tabellen 2.3.1.3, 2.3.1.4, 2.3.1.5, 2.3.1.6, 2.3.1.7, 2.3.1.8, 2.3.1.9, 2.3.1.10, 2.3.1.11, 2.3.1.12, 2.3.1.13, 2.3.1.14, 2.3.1.15, 2.3.1.16, 2.3.1.17, 2.3.1.18, 2.3.1.19, 2.3.1.22, 2.3.1.23, 2.3.1.24, 2.3.1.25, 2.3.1.26, 2.3.1.27, 2.3.1.28, 2.3.1.29, 2.3.1.30, 2.3.1.31</p>								

SF-36v2

Für den SF-36v2 zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Skalen „körperliche Rollenfunktion“ und „körperliche Schmerzen“. Da für die Skala „körperliche Schmerzen“ 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 Skala „körperliche Schmerzen“ 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 den „Gesamtscore“ und für die Dimension „Behandlung“. Da für die Dimensionen „Behandlung“ 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 den „Gesamtscore“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Concizumab.

Hemo-TEM

Für den Hemo-TEM zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Domänen „Gesamt“, „emotionale Auswirkungen“ und „Beeinträchtigung des täglichen Lebens“. Da für die Skala „emotionale Auswirkungen“ 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“ und „Beeinträchtigung des täglichen Lebens“ hingegen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Concizumab.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-52: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Explorer8	<p>Unerwünschte Ereignisse (UEs) waren ein sekundärer Endpunkt der Studie.</p> <p>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.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Unerwünschte Ereignisse; Auswertung nach SOC und PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Thromboembolische Ereignisse wurden als UEs von besonderem Interesse definiert und ebenfalls auf der Grundlage einer vordefinierten MedDRA-Suche, die mit der SMQ 'embolische und thrombotische Ereignisse' durchgeführt wurde.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden zu jeder Studienvisite erfasst.</p> <p>Für die Auswertung wurde der Datenschnitt vom 12.07.2022 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage aller randomisierten Patienten mit HB. Demnach wird für die Endpunkte der Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.</p> <p>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.</p> <p>HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Explorer8						
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						
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
ITT: Intention-to-treat; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class						

Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Sicherheit wurde mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F vorgenommen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit als „hoch“ bewertet.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-54 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 und Woche 32 aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer8 ^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								
24 vs. 24 Wochen	24	11 (45,8)	12	5 (41,7)	1,10 [0,50; 2,44]	1,18 [0,29; 4,81]	4,17 [-30,12; 38,45]	0,8944
32 vs. 24 Wochen	24	15 (62,5)	12	5 (41,7)	1,50 [0,72; 3,14]	2,33 [0,57; 9,60]	20,83 [-13,13; 54,79]	0,3003
Schwere unerwünschte Ereignisse								
24 vs. 24 Wochen	24	1 (4,2)	12	0 (0,0)	1,56 [0,07; 35,67]	1,60 [0,06; 42,13]	4,17 [-3,83; 12,16]	0,5925
32 vs. 24 Wochen	24	2 (8,3)	12	0 (0,0)	2,60 [0,13; 50,25]	2,78 [0,12; 62,54]	8,33 [-2,72; 19,39]	0,3963
Moderate unerwünschte Ereignisse								
24 vs. 24 Wochen	24	5 (20,8)	12	2 (16,7)	1,25 [0,28; 5,53]	1,32 [0,22; 8,04]	4,17 [-22,45; 30,79]	0,8420
32 vs. 24 Wochen	24	8 (33,3)	12	2 (16,7)	2,00 [0,50; 8,00]	2,50 [0,44; 14,23]	16,67 [-11,62; 44,96]	0,3122
Milde unerwünschte Ereignisse								
24 vs. 24 Wochen	24	9 (37,5)	12	4 (33,3)	1,12 [0,43; 2,92]	1,20 [0,28; 5,15]	4,17 [-28,80; 37,13]	0,8843
32 vs. 24 Wochen	24	11 (45,8)	12	4 (33,3)	1,38 [0,55; 3,42]	1,69 [0,40; 7,17]	12,50 [-20,80; 45,80]	0,5289
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
24 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	2 (16,7)	0,75 [0,14; 3,90]	0,71 [0,10; 4,98]	-4,17 [-29,06; 20,73]	0,8251
32 vs. 24 Wochen	24	5 (20,8)	12	2 (16,7)	1,25 [0,28; 5,53]	1,32 [0,22; 8,04]	4,17 [-22,45; 30,79]	0,8420
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse								

Studie: Explorer8 ^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
24 vs. 24 Wochen	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf.							
32 vs. 24 Wochen	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf.							
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thromboembolische Ereignisse								
24 vs. 24 Wochen	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf.							
32 vs. 24 Wochen	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf.							
a: Datenschnitt vom 12.07.2022 b: Analysepopulation: randomisierte Patienten mit HB (relevante ITT-Analysepopulation). c: Anzahl der Patienten mit Ereignis 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)								
HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko								
Quellen: Anhang 4-H Tabellen 2.4.1.1, 2.4.1.2, 2.4.1.3, 2.4.1.4, 2.4.1.5, 2.4.1.6, 2.4.1.7, 2.4.1.9, 2.4.1.10, 2.4.1.11, 2.4.1.12, 2.4.1.13, 2.4.1.14, 2.4.1.15								

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

„Unerwünschte Ereignisse“ konnten in beiden Studien-Armen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (24 vs. 24 Wochen: (RR [95 %-KI]: 1,10 [0,50; 2,44]; p = 0,8944); 32 vs. 24 Wochen: (RR [95 %-KI]: 1,50 [0,72; 3,14]; p = 0,3003).

Schwere unerwünschte Ereignisse

„Schwere unerwünschte Ereignisse“ traten nur im Interventionsarm bei einem (24 Wochen) bzw. zwei (32 Wochen) Patienten auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (24 vs. 24 Wochen: RR [95 %-KI]: 1,56 [0,07; 35,67]; p = 0,5925; 32 vs. 24 Wochen: RR [95 %-KI]: 2,60 [0,13; 50,25]; p = 0,3963).

Moderate unerwünschte Ereignisse

„Moderate unerwünschte Ereignisse“ konnten in beiden Studien-Armen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (24 vs. 24 Wochen: (RR [95 %-KI]: 1,25 [0,28; 5,53]; p = 0,8420; 32 vs. 24 Wochen: RR [95 %-KI]: 2,00 [0,50; 8,00]; p = 0,3122).

Milde unerwünschte Ereignisse

„Milde unerwünschte Ereignisse“ konnten in beiden Studien-Armen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

(24 vs. 24 Wochen: (RR [95 %-KI]: 1,12 [0,43; 2,92]; p = 0,8843; 32 vs. 24 Wochen: RR [95 %-KI]: 1,38 [0,55; 3,42]; p = 0,5289).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

„Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ konnten in beiden Studien-Armen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (24 vs. 24 Wochen: (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,14; 3,90]; p = 0,8251; 32 vs. 24 Wochen: RR [95 %-KI]: 1,25 [0,28; 5,53]; p = 0,8420).

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 Behandlungsarme auf. Es zeigte sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT

Tabelle 4-55 zeigt 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 4-55: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT“ zu Woche 24 und Woche 32 aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer8 ^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								
24 vs. 24 Wochen	24	11 (45,8)	12	5 (41,7)	1,10 [0,50; 2,44]	1,18 [0,29; 4,81]	4,17 [-30,12; 38,45]	0,8944
32 vs. 24 Wochen	24	15 (62,5)	12	5 (41,7)	1,50 [0,72; 3,14]	2,33 [0,57; 9,60]	20,83 [-13,13; 54,79]	0,3003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	24	7 (29,2)	12	2 (16,7)	1,75 [0,43; 7,17]	2,06 [0,36; 11,91]	12,50 [-15,34; 40,34]	0,4302

Studie: Explorer8 ^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
32 vs. 24 Wochen	24	10 (41,7)	12	2 (16,7)	2,50 [0,65; 9,65]	3,57 [0,64; 19,97]	25,00 [-3,87; 53,87]	0,1503
COVID-19								
24 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	1 (8,3)	1,50 [0,17; 12,94]	1,57 [0,15; 16,94]	4,17 [-16,32; 24,65]	0,7873
32 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	1 (8,3)	1,50 [0,17; 12,94]	1,57 [0,15; 16,94]	4,17 [-16,32; 24,65]	0,7873
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	2 (16,7)	0,75 [0,14; 3,90]	0,71 [0,10; 4,98]	-4,17 [-29,06; 20,73]	0,8251
32 vs. 24 Wochen	24	4 (16,7)	12	2 (16,7)	1,00 [0,21; 4,71]	1,00 [0,16; 6,42]	0,00 [-25,82; 25,82]	1,0000
PT: Arthropathie								
24 vs. 24 Wochen	24	0 (0)	12	2 (16,7)	0,10 [0,01; 2,01]	0,09 [0,00; 1,94]	-16,67 [-37,75; 4,42]	0,0441
32 vs. 24 Wochen	24	1 (4,2)	12	2 (16,7)	0,25 [0,03; 2,49]	0,22 [0,02; 2,68]	-12,50 [-35,05; 10,05]	0,2927
PT: Arthralgie								
24 vs. 24 Wochen	Bedingung für Darstellung nicht erfüllt ^f							
32 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	0 (0)	3,64 [0,20; 65,26]	4,07 [0,19; 85,43]	12,50 [-0,73; 25,73]	0,2927
Erkrankungen des Nervensystems								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	24	4 (16,7)	12	1 (8,3)	2,00 [0,25; 15,99]	2,20 [0,22; 22,20]	8,33 [-13,27; 29,94]	0,6068
32 vs. 24 Wochen	24	5 (20,8)	12	1 (8,3)	2,50 [0,33; 19,08]	2,89 [0,30; 28,07]	12,50 [-10,05; 35,05]	0,4204
PT: Kopfschmerzen								
24 vs. 24 Wochen	Bedingung für Darstellung nicht erfüllt ^f							
32 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	0 (0)	3,64 [0,20; 65,26]	4,07 [0,19; 85,43]	12,50 [-0,73; 25,73]	0,2927
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
SOC Gesamt								

Studie: Explorer8 ^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
24 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	0 (0)	3,64 [0,20; 65,26]	4,07 [0,19; 85,43]	12,50 [-0,73; 25,73]	0,2927
32 vs. 24 Wochen	24	7 (29,2)	12	0 (0)	7,80 [0,48; 126,13]	10,71 [0,56; 205,38]	29,17 [10,98; 47,35]	0,0441
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	Bedingung für Darstellung nicht erfüllt ^f							
32 vs. 24 Wochen	24	4 (16,7)	12	1 (8,3)	2,00 [0,25; 15,99]	2,20 [0,22; 22,20]	8,33 [-13,27; 29,94]	0,6068
a: Datenschnitt vom 12.07.2022 b: Analysepopulation: randomisierte Patienten mit HB (relevante HB-Analysepopulation). c: Anzahl der Patienten mit Ereignis 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: Das Ereignis erfüllt die Bedingung „SOC und PT, 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“ nicht.								
HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class								
Quelle: Anhang 4-H Tabellen 2.4.2.1, 2.4.2.2, 2.4.2.13, 2.4.2.14								

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse der „unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT“ zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den PT „Arthropathie“ zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarms nach 24 vs. 24 Wochen (24 vs. 24 Wochen: RR [95 %-KI]: 0,10 [0,01; 2,01]; p = 0,0441). Für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zeigte sich ein signifikanter Nachteil zuungunsten des Interventionsarms nach 32 vs. 24 Wochen (32 vs. 24 Wochen: RR [95 %-KI]: 7,80 [0,48; 126,13]; p = 0,0441).

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Es traten keine Ereignisse für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ auf. Es zeigten sich demnach 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 4-56: Ergebnisse für „milde unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT“ zu Woche 24 und Woche 32 aus ergänzender teilrandomisierter klinischer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Explorer8 ^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								
24 vs. 24 Wochen	24	9 (37,5)	12	4 (33,3)	1,12 [0,43; 2,92]	1,20 [0,28; 5,15]	4,17 [-28,80; 37,13]	0,8843
32 vs. 24 Wochen	24	11 (45,8)	12	4 (33,3)	1,38 [0,55; 3,42]	1,69 [0,40; 7,17]	12,50 [-20,80; 45,80]	0,5289
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	24	6 (25,0)	12	1 (8,3)	3,00 [0,41; 22,18]	3,67 [0,39; 34,65]	16,67 [-6,67; 40,00]	0,3003
32 vs. 24 Wochen	24	8 (33,3)	12	1 (8,3)	4,00 [0,56; 28,40]	5,50 [0,60; 50,44]	25,00 [0,50; 49,50]	0,1260
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	Bedingung für Darstellung nicht erfüllt ^f							
32 vs. 24 Wochen	24	5 (20,8)	12	0 (0)	5,72 [0,34; 95,62]	7,05 [0,36; 138,95]	20,83 [4,59; 37,08]	0,1003
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	Bedingung für Darstellung nicht erfüllt ^f							
32 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	1 (8,3)	1,50 [0,17; 12,94]	1,57 [0,15; 16,94]	4,17 [-16,32; 24,65]	0,7873
Erkrankungen des Nervensystems								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	Bedingung für Darstellung nicht erfüllt ^f							

Studie: Explorer8 ^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
32 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	1 (8,3)	1,50 [0,17; 12,94]	1,57 [0,15; 16,94]	4,17 [-16,32; 24,65]	0,7873
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
SOC Gesamt								
24 vs. 24 Wochen	Bedingung für Darstellung nicht erfüllt ^f							
32 vs. 24 Wochen	24	3 (12,5)	12	0 (0)	3,64 [0,20; 65,26]	4,07 [0,19; 85,43]	12,50 [-0,73; 25,73]	0,2927
a: Datenschnitt vom 12.07.2022 b: Analysepopulation: randomisierte Patienten mit HB (relevante HB-Analysepopulation). c: Anzahl der Patienten mit Ereignis 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: Das Ereignis erfüllt die Bedingung „SOC und PT, 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“ nicht.								
HB: Hämophilie B; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class								
Quellen: Anhang 4-H Tabellen 2.4.2.7, 2.4.2.8, 2.4.2.19, 2.4.2.20								

Milde unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

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

Subgruppenanalysen

In der Studie Explorer8, die sowohl Patienten mit einer HA und HB umfasst, wurden keine Subgruppenanalysen explizit präspezifiziert.

Laut Studienprotokoll war eine getrennte Auswertung nach Hämophilie-Typ vorgesehen. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob Patienten mit einem positiven Testergebnis auf COVID-19 Besonderheiten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse aufzeigten im Vergleich zu Patienten ohne positives Testergebnis auf COVID-19.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens wurden für das Modul 4B nur Ergebnisse der relevanten Teilpopulation HB für post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen 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 HB aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbganges überwiegend Männer betrifft, entfielen Subgruppenanalysen zum Geschlecht.

Alle dargestellten Subgruppenanalysen basieren auf der primären Studiauswertung (Datenschnitt: 12.07.2022), welche die Datenbasis für die ergänzend dargestellten Analysen dieses Dossiers liefert.

Die Matrix zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-57 dargestellt. In Tabelle 4-58 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 getrennt nach den Subgruppen detailliert berichtet. Subgruppenanalysen mit einem p-Wert $\geq 0,05$ für den Interaktionstest finden sich in Anhang 4-H.

Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB

Studie: Explorer8	Alter	Region
Endpunkt		
Mortalität		
Gesamt mortalität	○	○
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	○	○
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: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2		

Tabelle 4-58: Übersicht über die p-Werte der post-hoc durchgeführten Interaktionstests für alle Endpunkte der ergänzenden teilerandomisierten klinischen Studie

Studie: Explorer8 Endpunkt	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen	
	Alter	Region
Mortalität		
Gesamtmortalität	n.d. ^a	n.d.
Morbidität		
<i>Anzahl behandelter Blutungen</i>		
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden	0,4374	0,1122
Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden	0,6241	0,0838
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen	0,2167	0,2009
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen	0,0779	0,2090
Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden	n.d.	n.d.
Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit	n.d.	n.d.
PGI-C		
PGI-C	n.d.	n.d.
PGI-S		
PGI-S	n.d.	n.d.
PROMIS		
Schmerzintensität	0,3025	n.d.
Funktion der oberen Extremitäten	0,9082	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>SF-36v2</i>		
Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung		
Psychisches Wohlbefinden	0,9946	n.d.
Emotionale Rollenfunktion	0,2479	n.d.
Körperliche Rollenfunktion	0,3157	n.d.
Soziale Funktionsfähigkeit	0,6448	n.d.
Vitalität	0,7885	n.d.
Psychischer Summenscore	0,7806	n.d.
Physischer Summenscore	0,8253	n.d.
Körperliche Schmerzen	0,8580	n.d.
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,3564	n.d.
Haem-A-Qol		

Studie: Explorer8 Endpunkt	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen	
	Alter	Region
Bewältigung	0,8283	n.d.
Wohlbefinden / Gefühle	0,6370	n.d.
Zukunft	0,9695	n.d.
Partnerschaft und Sexualität	0,9996	n.d.
Körperliche Gesundheit	0,4340	n.d.
Sport und Freizeit	n.d.	n.d.
Gesamtwert	0,9842	n.d.
Behandlung	0,8871	n.d.
Selbsteinschätzung	0,8241	n.d.
Arbeit und Schule	0,1259	n.d.
Familienplanung	n.d.	n.d.
Hemo-TEM		
Gesamt	0,2251	n.d.
Schwierigkeiten mit der Injektion	0,3991	n.d.
Emotionale Auswirkungen	0,1953	n.d.
Beeinträchtigung des täglichen Lebens	0,3047	n.d.
Körperliche Auswirkungen	0,2214	n.d.
Behandlungsaufwand	0,2764	n.d.
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades		
24 Wochen vs 24 Wochen	0,4494	n.d.
32 Wochen vs 24 Wochen	0,4894	0,8968
Schwere unerwünschte Ereignisse		
24 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
32 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
Moderate unerwünschte Ereignisse		
24 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
32 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
Milde unerwünschte Ereignisse		
24 Wochen vs 24 Wochen	0,4448	n.d.
32 Wochen vs 24 Wochen	0,6864	0,9689
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
24 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
32 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		

Studie: Explorer8 Endpunkt	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen	
	Alter	Region
24 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
32 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
24 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
32 Wochen vs 24 Wochen	n.d.	n.d.
a: Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Ereigniszahl nicht durchgeführt		
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; NBB: nicht berechenbar; n.d.: nicht definiert; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey-Version 2		

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

Da bei den post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen kein Interaktionstest einen p-Wert von < 0,05 ergab, werden keine Ergebnisse der Subgruppenanalysen im vorliegenden Modul dargestellt.