Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Marstacimab (Hympavzi®)

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

Modul 4 B

Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit Faktor-IX-Inhibitoren

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.05.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **9**
Abkürzungsverzeichnis ... **10**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 26
4.2.1 Fragestellung ... 26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 28
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 33
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 40
4.2.5.3 Metaanalysen ... 55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 72
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 73
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 78

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 80
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 80
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 81
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 81
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 82
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 82
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 85
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 85
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 85
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 86
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 87
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 87
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 88
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 89
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 89
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 90
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 91
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 92
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 94
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 96
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 96
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 105
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 108
4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 108
4.3.2.3.3.2 Mobidität – weitere Untersuchungen ... 111
4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 135
4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 142
4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 151
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 155
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 155
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 157
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 165
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 166
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 166
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 166
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 166
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 167

4.6 Referenzliste 168
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 174
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 179
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 181
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 182
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 188
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 203

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab ... 17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab ... 19
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens für die Inhibitor-Kohorte ... 22
Tabelle 4-4: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ... 28
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab ... 29
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab ... 31
Tabelle 4-7: Patientencharakteristika – weitere Untersuchungen mit Marstacimab ... 41
Tabelle 4-8: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ... 43
Tabelle 4-9: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ... 52
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 77

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4 -23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 79
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 80
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 82
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 82
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 83
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 83
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 84
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 86
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 87
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 87
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 88
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie BASIS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 108
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Tod jeglicher Ursache – weitere Untersuchungen ... 108
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tod jeglicher Ursache – weitere Untersuchungen ... 109
Tabelle 4-46: Beobachtungsdauer für Tod jeglicher Ursache im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen ... 110
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Tod jeglicher Ursache im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen ... 110
Tabelle 4-48: Operationalisierung der Endpunkte zu den Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen ... 111
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zu den Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen ... 114
Tabelle 4-50: Beobachtungsdauer der Blutungen (ABR) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 115
Tabelle 4-51: Beobachtungsdauer der Patienten ohne Zielgelenke und ohne Blutungen im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-Analysis-Sets – weitere Untersuchungen ... 115
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Blutungen (ABR) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 116
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Patienten ohne Zielgelenke und ohne Blutungen im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 117
Tabelle 4-54: Operationalisierung der Endpunkte zum Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen ... 120
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zum Gesundheitszustand– weitere Untersuchungen ... 122
Tabelle 4-56: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zum Gesundheitszustand im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 123
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 124
Tabelle 4-58: Ergebnisse für EQ-5D VAS im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 125

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für PGIC-H im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 126
Tabelle 4-60: Ergebnisse für PGIC-H im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 127
Tabelle 4-61: Operationalisierung der Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen ... 128
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen ... 130
Tabelle 4-63: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 131
Tabelle 4-64: Rücklaufquoten für HAL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 132
Tabelle 4-65: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 132
Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für pedHAL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 133
Tabelle 4-67: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 134
Tabelle 4-68: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 135
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 137
Tabelle 4-70: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 138
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für Haem-A-QoL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 139
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Haem-A-QoL im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 139
Tabelle 4-73: Rücklaufquoten für Haemo-QoL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen ... 140

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Haemo-QoL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen 141
Tabelle 4-75: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 142
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Verträglichkeit in – weitere Untersuchungen 144
Tabelle 4-77: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Verträglichkeit im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen 145
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen 146
Tabelle 4-79: Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT (Jegliche UE/ Häufigkeit ≥ 10% oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen 149
Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 152
Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt 153
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen der Blutungsereignisse (ABR) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand *des* mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen 154
Tabelle 4-83: Ausmaß des Zusatznutzens für die Inhibitor-Kohorte 160
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 166
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BASIS 189
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BASIS 204

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Abbildung 4-3: Übersicht über das Studiendesign der Studie BASIS..... 102

Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie BASIS 202

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AIFA	Italienische Arzneimittelbehörde Agenzia Italiana del Farmaco
AIR	Annualisierte Infusionsrate
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPCC	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (*activated Prothrombin Complex Concentrate*)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	*Body-Mass-Index*
CD	*Cluster of Differentiation*
CENTRAL	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CRF	*Case Report Form*
CSR	*Clinical Study Report*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTIS	*Clinical Trials Information System*
eDiary	elektronisches Tagebuch (*Electronic Diary*)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*)
EMBASE	*Excerpta Medica Database*
EQ-5D	*European Quality of Life-5 Dimensions*
EQ-5D VAS	*European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EuroQoL	*European Quality of Life*
FDA	*Food an Drug Administration*
FEIBA	*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII, Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (*Good Clinical Practice)*
GEE	*Generalized Estimating Equation*
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
Haem-A-QoL	*Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*
Haemo-QoL	*Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*
HAL	*Haemophilia Activities List, Version 2*
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Hämophilie-Gelenk-Gesundheits-*Score (Hemophilia Joint Health Score)*
HLIQ	*Hemophilia Life Impacts Questionnaire*
ICH	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	*International Society on Thrombosis and Haemostasis*

Abkürzung	Bedeutung
ITT	*Intention to Treat*
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
LLN	*Lower Limit of Normal*
MAR	*Missing at Random*
Max	Maximum
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MI	*Multiple Imputation*
MID	Minimale bedeutsame Differenz
Min	Minimum
mITT	*modified Intention to Treat*
MMRM	*Mixed Effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
N	Anzahl an Patienten
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
n.b.	nicht berechnet
n.z.	nicht zutreffend
NCT	Nationale klinische Studien (*National Clinical Trial*)
OR	*Odds Ratio*
PCC	Prothrombinkomplex-Konzentrat
pedHAL	*Pediatric Haemophilia Activities List*
PGIC-H	*Patient Global Impression of Change - Hemophilia*
PRO	*Patient Reported Outcome*
PT	*Preferred Term* nach MedDRA
Q1	Quartil 1
Q3	Quartil 3
QTcF	Korrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
RD	Risikodifferenz
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Faktor VII

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFPI	*Tissue Factor Pathway Inhibitor*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TSS	*Transformed Scale Score*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	*Upper Limit of Normal*
USA	Vereinigten Staaten von Amerika *(United States of America)*
VAS	Visuelle Analogskala (*Visual Analogue Scale*)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Patientenpopulation

Marstacimab (Hympavzi®) wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit Faktor-IX-Inhibitoren.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4B ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden mit Marstacimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten[1] ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener Blutgerinnungsfaktor-IX [Faktor IX, FIX]-Mangel) mit FIX-Inhibitoren.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Marstacimab gemäß den Angaben in der Fachinformation. Diese empfiehlt eine einmalige Initialdosis von 300 mg subkutan, gefolgt von einer wöchentlichen Erhaltungsdosis von 150 mg subkutan. Wenn die Kontrolle der Blutungsereignisse vom behandelnden Arzt als unzureichend beurteilt wird, kann bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg nach Ermessen des Arztes eine wöchentliche Dosis von 300 mg subkutan in Betracht gezogen werden (1).

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

Vergleichstherapie

Die Bestimmung der zVT begründet sich durch die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (siehe Modul 3.1).

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-*Bypassing*-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion),
- einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa und
- einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten.

Endpunkte

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

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Marstacimab wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche erfolgte in den Literaturdatenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Zudem wurde eine Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) und *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte in den Datenbanken *Clinical Trials Information System* (CTIS, https://euclinicaltrials.eu/) und *Clinical Data*-Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA, https://clinicaldata.ema.europa.eu/) eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab. Des Weiteren wurde die Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Studienpopulation nicht dem *Label* entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	**Intervention**	Therapie mit Marstacimab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Marstacimab	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von: • einer Bedarfs-behandlung mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität (mit FVIII-Inhibi-tor-*Bypassing*-Aktivität angerei-cherte Human-plasmafraktion) • einer Bedarfs-behandlung mit Eptacog alfa und • einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten zVT	Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel §6 Absatz 3 VerfO des G-BA (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß 5. Kapitel §5 Absatz 2 VerfO des G-BA (2) Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht-interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	**Studiendauer**	≥ 6 Monate	< 6 Monate	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. *narrativer Review*, *Letter*, *Editorial*, Errata, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

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

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

FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der systematischen Registerrecherche nach einer direkt vergleichenden RCT keine entsprechende Studie für Marstacimab identifiziert werden konnte, erfolgte eine Suche nach weiteren Untersuchungen.

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

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Studienpopulation nicht dem *Label* entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	**Intervention**	Therapie mit Marstacimab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Marstacimab	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von: • einer Bedarfs-behandlung mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität (mit FVIII-Inhibi-tor-*Bypassing*-Aktivität angerei-cherte Human-plasmafraktion) • einer Bedarfs-behandlung mit Eptacog alfa und • einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten zVT	Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel §6 Absatz 3 VerfO des G-BA (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß 5. Kapitel §5 Absatz 2 VerfO des G-BA (2) Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf den Studientyp vorgenommen.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	**Studiendauer**	≥ 6 Monate	< 6 Monate	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. *narrativer Review*, *Letter*, *Editorial*, Errata, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 operationalisiert.

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

FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Die Bewertung von Marstacimab gegenüber der zVT im zugelassenen Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der pivotalen Studie BASIS (B7841005), die bereits im Zulassungsprozess der EMA herangezogen wurde (3). Es handelt sich um eine offene, prospektive Studie mit für die Nutzenbewertung relevantem intra-individuellem Vergleich zwischen einer Beobachtungsphase und einer anschließenden prophylaktischen Behandlung mit Marstacimab. Da kein randomisiertes Parallelgruppendesign vorliegt, sind potenzielle Verzerrungsquellen zu berücksichtigen. Diese wurden jedoch durch die prospektive, standardisierte Erfassung aller Blutungsereignisse mittels elektronischen Tagebuchs (*Electronic Diary, eDiary)* sowie durch zahlreiche präspezifizierte Sensitivitäts- und *Tipping-Point*-Analysen methodisch adressiert . Die konsistente Stabilität der Ergebnisse über sämtliche Analysen hinweg spricht dafür, dass die beobachteten Effekte nicht maßgeblich durch designbedingte Einflüsse erklärt werden können, sodass die Studie BASIS insgesamt als geeignet anzusehen ist, robuste Ergebnisse für die Nutzenbewertung von Marstacimab gegenüber der zVT zu liefern.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde im Gesamturteil vergleichbar mit einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie bewertet. Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind durchweg patientenrelevant, wurden mit validierten Instrumenten erhoben und unter Anwendung adäquater statistischer Methoden ausgewertet. Die hohen und stabilen Rücklaufquoten der patientenberichteten (*Patient Reported Outcome,* PRO) Endpunkte sowie die annähernd gleichlangen Nachbeobachtungszeiten, die konsequente Umsetzung des *Intention to Treat* (ITT)-Prinzips und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unterstützen zusätzlich die hohe methodische Qualität.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse daher geeignet einen **Anhaltspunkt** für einen medizinischen Zusatznutzen von Marstacimab zu begründen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl von Patienten mit Hämophilie B (n = 8) in der Studie BASIS sind eigenständige inferenzielle Auswertungen ausschließlich innerhalb dieser Teilpopulation nur eingeschränkt aussagekräftig: Vor diesem Hintergrund werden im vorliegenden Dossier für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Marstacimab die Studienergebnisse auf Basis der Patienten mit Hämophilie A und B mit Inhibitoren (nachfolgend Inhibitor-Kohorte genannt) dargestellt, um eine stabile und aussagekräftige statistische Bewertung zu gewährleisten. Ergänzend wurde für jeden Endpunkt ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. B) systematisch durchgeführt, um mögliche Effektmodifikationen zu prüfen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Da diese Interaktionstests durchweg nicht signifikant waren, ergaben sich keine Hinweise auf eine unterschiedliche Wirkung zwischen den Krankheitstypen, sodass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Patienten mit Hämophilie B übertragbar sind. Medizinisch begründet sich dies durch den Wirkmechanismus von Marstacimab (Hemmung von TFPI), der unabhängig vom Typ der Hämophilie (A oder B) wirkt, da TFPI die extrinsische Gerinnungskaskade reguliert, unabhängig davon, ob Blutgerinnungsfaktor VIII, (Faktor VII, FVIII) oder FIX defizient sind. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie B werden im Abschnitt 4.3.2.3 ergänzend dargestellt.

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

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens für die Inhibitor-Kohorte

Endpunkt	**Marstacimab (Inhibitor-Kohorte) vs. Bedarfsbehandlung[a] (Inhibitor-Kohorte) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß Zusatznutzen**
Mortalität		
Tod jeglicher Ursache	Weder unter Marstacimab noch unter Bedarfsbehandlung traten UE auf, die zum Tod führten	-
Morbidität		
Blutungsereignisse		
ABR behandelte Blutungen	***Rate Ratio*: 0,07 [0,04; 0,12]; < 0,0001**	**Nicht quantifizierbar, mind. erheblich**
Patienten ohne Zielgelenke	***RR*: 1,74 [1,36; 2,23]; < 0,0001**	
Patienten ohne Blutungen	***RR*: 26,00 [3,80; 177,68]; 0,0009**	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	RR: 1,61 [0,83; 3,09]; 0,1563	**Zusatznutzen nicht belegt**
PGIC-H	RR: **1,81 [1,38; 2,38]; < 0,0001**	**Nicht quantifizierbar, mind. beträchtlich**
Körperliche Funktionsfähigkeit		
HAL	RR: 2,05 [0,83; 5,06]; 0,1200	**Zusatznutzen nicht belegt**
pedHAL	RR: 3,06 [0,62; 15,04]; 0,1682	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Haem-A-QoL	**RR: 5,80 [1,46; 23,05]; 0,0126**	**Nicht quantifizierbar, mind. beträchtlich**
Haemo-QoL	RR: 3,44 [0,63; 18,68]; 0,1520	**Zusatznutzen nicht belegt**
Verträglichkeit[b]		
UE jeglichen Schweregrades[c]	RR: 1,87 [1,21; 2,91]; 0,0049	**Zusatznutzen nicht belegt**
Schwere UE	RR: 0,67 [0,11; 3,99]; 0,6569	
SUE	RR: 0,25 [0,03; 2,24]; 0,2150	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Weder unter Marstacimab noch unter Bedarfsbehandlung traten UE auf, die zum Therapieabbruch führten	

Endpunkt	Marstacimab (Inhibitor-Kohorte) vs. Bedarfsbehandlung[a] (Inhibitor-Kohorte) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
UE nach SOC und PT: Jegliche UE (Häufigkeit ≥ 10 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %)[c]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1,00 [0,20; 4,95]; 1,0000	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	7,00 [0,86; 56,89]; 0,0687	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	3,60 [1,46; 8,86]; 0,0053	
COVID-19 (PT)	9,00 [1,14; 71,04]; 0,0371	
Infektion der oberen Atemwege (PT)	8,00 [1,00; 63,96]; 0,0499	
Untersuchungen		
Untersuchungen (SOC)	1,60 [0,70; 3,63]; 0,2612	
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3,00 [0,61; 14,86]; 0,1785	
Kopfschmerzen (PT)	5,00 [0,58; 42,80]; 0,1418	

a: Für die Berechnung der Effektschätzer und die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und die Ergebnisse zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab herangezogen. Für die Berechnung des Effektschätzer und die Ableitung des Zusatznutzen der ABR behandelter Blutungen wurden die Ergebnisse der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und die Ergebnisse zu Monat 12 der aktiven Behandlung unter Marstacimab herangezogen, da es sich um eine annualisierte Rate handelt.

b: Die Auswertungen zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung zeigen keine schweren UE und SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

c: Wie das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden (Version 8.0) darlegt, erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens anhand jeglicher UE.

ABR: Annualisierte Blutungsrate; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; HAL: *Haemophilia Activities List, Version 2*; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List*; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia*; PT: *Preferred Term*; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Im Rahmen der Studie BASIS traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Unter Marstacimab-Prophylaxe zeigte sich in der Studie BASIS eine ausgeprägte und statistisch signifikante Reduktion der Blutungsaktivität. Die annualisierte Rate behandelter Blutungen war im Vergleich zur vorausgehenden Bedarfsbehandlung um rund 93 % (*Rate Ratio*: 0,07 [0,04; 0,12]; p < 0,0001) reduziert. Der Unterschied zugunsten von Marstacimab erwies sich als robust und blieb auch unter sehr konservativen Annahmen zu potenziell verzerrenden Einflussfaktoren stabil. Insgesamt lässt sich angesichts des Ausmaßes, der Konsistenz und der Robustheit der Ergebnisse plausibel annehmen, dass die beobachteten Unterschiede nicht durch potenziell unterschiedliche Studienbedingungen der sequenziell durchgeführten Behandlungsphasen der Studie BASIS erklärt werden können.

Zusätzlich war der Anteil vollständig blutungsfreier Patienten unter Marstacimab deutlich höher als unter Bedarfsbehandlung (RR [Relatives Risiko]: 26,0 [3,80; 177,68]; p = 0,0009). Ebenso zeigte sich unter Marstacimab ein höherer Anteil von Patienten ohne Zielgelenke (RR: 1,74 [1,36; 2,23]; p < 0,0001), was auf eine statistisch signifikante Reduktion der chronischen Gelenkbeteiligung hinweist.

Die beobachtete Reduktion der Blutungsaktivität spiegelte sich konsistent in PRO-Endpunkten wider. Unter Marstacimab war die Wahrscheinlichkeit einer globalen subjektiven Verbesserung des Krankheitszustands (*Patient Global Impression of Change - Hemophilia* [PGIC-H]) signifikant erhöht (RR: 1,81 [1,38; 2,38]; p < 0,0001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich deutlich: Im Gesamtscore für den *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haem-A-QoL) erreichten Patienten unter Marstacimab signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung (RR: 5,80 [1,46; 23,05]; p = 0,0126), ebenfalls in einer Größenordnung, die als klinisch hochrelevant einzustufen ist.

Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Marstacimab stellte sich insgesamt als günstig und gut handhabbar dar. Zwar traten unerwünschte Ereignisse (UE) während der aktiven Behandlungsphase häufiger auf, dies war durch nicht schwere, nicht schwerwiegende Infektionen und administrationsbezogene Ereignisse bedingt. Schwere und schwerwiegende UE (SUE) waren selten und zwischen den Phasen vergleichbar, Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nur bei einem Einzelfall auf.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Marstacimab adressiert bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren eine wesentliche Limitation der rein bedarfsorientierten Behandlung mit *Bypassing*-Präparaten, indem es eine Routineprophylaxe mit unkomplizierter wöchentlicher subkutaner Applikation mittels

gebrauchsfertigem Pen und fixer Dosierung sowie eine prophylaktische Reduktion der Blutungsaktivität ermöglicht.

Die gewichtsunabhängige Dosierung führt nicht nur zu einem erheblich geringen organisatorischen und logistischen Aufwand (z. B. deutlich reduzierter Schulungs-, Abstimmungs- und Dokumentationsbedarf), sondern reduziert auch das Risiko von Dosierungsfehlern im Versorgungsalltag, da keine patientenindividuellen Berechnungen und Anpassungen erforderlich sind. Dies reduziert die Patientenlast und zusätzliche Sicherheitsrisiken in der praktischen Anwendung.

In der Studie BASIS zeigte sich unter Marstacimab eine ausgeprägte Verringerung der Blutungsrate sowie eine deutlich höhere Blutungsfreiheit im Vergleich zur vorausgehenden Bedarfsbehandlung, was sich konsistent in einer Verbesserung der PRO-Endpunkte niederschlug.

Trotz der methodischen Unsicherheiten des nicht-randomisierten intra-individuellen Designs sprechen Ausmaß, Konsistenz und Robustheit der Effekte für einen substantiellen therapeutischen Fortschritt gegenüber der bisherigen Versorgung. Vor diesem Hintergrund ergibt sich für Marstacimab gegenüber der zVT bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der im Ausmaß mindestens beträchtlich ist.**

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4B ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden mit Marstacimab im Vergleich zur zVT bei Patienten

ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren.

Patientenpopulation

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

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Marstacimab gemäß den Angaben in der Fachinformation. Diese empfiehlt eine einmalige Initialdosis von 300 mg subkutan, gefolgt von einer wöchentlichen Erhaltungsdosis von 150 mg subkutan. Wenn die Kontrolle der Blutungsereignisse vom behandelnden Arzt als unzureichend beurteilt wird, kann bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg nach Ermessen des Arztes eine wöchentliche Dosis von 300 mg subkutan in Betracht gezogen werden (1).

Vergleichstherapie

Die Bestimmung der zVT begründet sich durch die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der VerfO des G-BA (siehe Modul 3.1):

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-*Bypassing*-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion),
- einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa und
- einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der besten verfügbaren Evidenz und anhand von patientenrelevanten Endpunkten (siehe Tabelle 4-4).

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

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	Tod jeglicher Ursache[a]
Morbidität	Blutungsereignisse
	Gesundheitszustand
	Körperliche Funktionsfähigkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Verträglichkeit	• UE jeglichen Schweregrads • Schwere UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten
a: Die Todesfälle (Tod jeglicher Ursache) wurden in der Studie im Rahmen der UE erhoben. SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Studientyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach RCT für einen direkten Vergleich erfolgte mit den in Tabelle 4-5 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab gegenüber der zVT.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Studienpopulation nicht dem *Label* entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	**Intervention**	Therapie mit Marstacimab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Marstacimab	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von: • einer Bedarfs-behandlung mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität (mit FVIII-Inhibi-tor-*Bypassing*-Aktivität angerei-cherte Human-plasmafraktion) • einer Bedarfs-behandlung mit Eptacog alfa und • einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten zVT	Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel §6 Absatz 3 VerfO des G-BA (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß 5. Kapitel §5 Absatz 2 VerfO des G-BA (2) Verträglichkeit zur Schadensabwägung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	**Studientyp**	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht-interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	≥ 6 Monate	< 6 Monate	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. *narrativer Review*, *Letter*, *Editorial*, Errata, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

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

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

FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der systematischen Registerrecherche nach einer direkt vergleichenden RCT keine entsprechende für Marstacimab identifiziert werden konnte, erfolgte eine Suche nach weiteren Untersuchungen.

Bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab wurde im Wesentlichen entsprechend der oben für die Suche nach RCT dargestellten Methodik vorgegangen. Der Unterschied zu den oben dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien betrifft die Wahl des Studientyps: Hier erfolgten keine Einschränkungen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

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

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Studienpopulation nicht dem *Label* entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	**Intervention**	Therapie mit Marstacimab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Marstacimab	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von: • einer Bedarfs-behandlung mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität (mit FVIII-Inhibi-tor-*Bypassing*-Aktivität angerei-cherte Human-plasmafraktion) • einer Bedarfs-behandlung mit Eptacog alfa und • einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten zVT	Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel §6 Absatz 3 VerfO des G-BA (2)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß 5. Kapitel §5 Absatz 2 VerfO des G-BA (2) Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf den Studientyp vorgenommen.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	**Studiendauer**	≥ 6 Monate	< 6 Monate	Empfohlene Mindeststudiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. *narrativer Review*, *Letter*, *Editorial*, Errata, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

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

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

FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Marstacimab im Anwendungsgebiet für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren erfolgte am 25. März 2026 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- MEDLINE
- CENTRAL

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

Da über die bibliografische Literaturrecherche keine RCT zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden konnte, wurde eine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Suche erfolgte analog zur systematischen Recherche nach RCT. Hierzu wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche entsprechend Tabelle 4-6 angepasst. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie und des Studientyps. Alle anderen dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurden unverändert übernommen.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

- *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov)
- EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search)
- CTIS (www.euclinicaltrials.eu/)

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

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

Darüber hinaus erfolgte in folgender Datenbank eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab:

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

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche nach RCT in den Studienregistern sind in 4.3.1.1.3 beschrieben, die Ergebnisse der Suche nach weiteren Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.1.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5, Tabelle 4-6) bewertet. Die identifizierten, potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltextebene beurteilt. Die Bewertung wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] beziehungsweise STROBE-Statements[5] 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand des TREND-Statements. Es wurde gemäß Dossiervorlage das

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

TREND-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein *Flow-Chart* erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gegenstand der Bewertung ist die vergleichende Studie BASIS. Sie ist als prospektive, intra-individuelle Studie konzipiert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer Marstacimab-Prophylaxe – der aktiven Behandlungsphase – im direkten Vergleich zur patientenindividuellen Standardtherapie in der Beobachtungsphase bei denselben Patienten untersucht wurden.

In der Beobachtungsphase erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten ihre individuell etablierte Standardbehandlung. In der anschließenden aktiven Behandlungsphase wurden dieselben Patienten mit Marstacimab behandelt. Für alle Endpunkte werden die Ergebnisse aus der aktiven Behandlungsphase patientenindividuell den entsprechenden Ergebnissen aus der Beobachtungsphase gegenübergestellt. Jeder Patient dient somit als eigene

Kontrolle, wodurch inter-individuelle Unterschiede und prognostische Einflussfaktoren weitgehend kontrolliert werden.

Eine ausführliche Beschreibung des Studiendesigns und der Studienpopulation findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Die Studie BASIS wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA als pivotale, klinische Studie herangezogen (3) und bildete die primäre Grundlage für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Marstacimab.

Patientencharakteristika

Anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika werden die Patienten in der Studie BASIS beschrieben (siehe Tabelle 4-7):

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika – weitere Untersuchungen mit Marstacimab

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
	BASIS (B7841005)
Demografische Charakteristika der Patienten	
Geschlecht	n (%) Männlich
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD); Median (Spanne)
Altersgruppe	n (%) < 18 Jahre 18 - 44 Jahre 45 - 64 Jahre 65 - 74 Jahre ≥ 75 Jahre
Altersgruppe	n (%) Jugendliche (12 - < 18 Jahre) Erwachsene (18 - < 75 Jahre)
Region	n (%) Asien Europa Mittlerer Osten Nordamerika Südafrika
Abstammung	n (%) Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Weiß

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
	BASIS (B7841005)
Ethnie	n (%) Hispanische oder lateinamerikanische Herkunft Keine hispanische oder lateinamerikanische Herkunft Keine Angabe
BMI (kg/m^2)	Mittelwert (SD); Median (Spanne)
Körpergröße (cm)	Mittelwert (SD); Median (Spanne)
Körpergewicht (kg)	Mittelwert (SD); Median (Spanne)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Baseline eGFR* (mL/min/1,73 m^2)	n (%) ≥ 90 ≥ 60 - < 90 Keine Angabe
FIX-Inhibitor zu *Baseline* (Hämophilie B)	n (%) Positiv Negativ
Krankheitsschwere nach ISTH	n (%) Mild Moderat Schwer
Anzahl der Zielgelenke zu *Baseline*	n (%) 0 1 2 ≥ 3
Medizinische Vorgeschichte	
Hepatitis-C-Virus	n (%) Positiv Negativ
Hepatitis-B-Virus	n (%) Positiv Negativ
HIV	n (%) Positiv Negativ

BMI: *Body-Mass-Index*; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FIX: Faktor IX; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung

Patientenrelevante Endpunkte

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

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-8: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	Tod jeglicher Ursache[a]

Morbidität	<u>Blutungsereignisse</u>
	• Blutungen (ABR)
	  o Behandelte Blutungen
	• Weitere
	  o Patienten ohne Zielgelenke
	  o Patienten ohne Blutungen

	<u>Gesundheitszustand</u> • EQ-5D VAS • PGIC-H
	<u>Körperliche Funktionsfähigkeit</u> • HAL bzw. pedHAL
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL
Verträglichkeit	<u>UE jeglichen Schweregrads</u> • Gesamtrate UE • Gesamtrate UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend) • Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind <u>Schwere UE</u> • Gesamtrate schwerer UE • Gesamtrate schwerer UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend) • Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind <u>SUE</u> • Gesamtrate SUE • Gesamtrate SUE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend)

	• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind UE, die zum Therapieabbruch führten • Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE • Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)
a: Die Todesfälle (Tod jeglicher Ursache) wurden in der Studie im Rahmen der UE erhoben. ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; HAL: *Haemophilia Activities List, Version 2*; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List*; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Zusätzlich werden in Anhang 4-G folgende ergänzende Endpunkte dargestellt: die annualisierte Blutungsrate (ABR) von Gesamtblutungen (behandelt und unbehandelt), die ABR unbehandelter Blutungen, die ABR spontaner Blutungen, die ABR traumatischer Blutungen, die ABR von Gelenkblutungen, die ABR von Zielgelenkblutungen sowie der Hämophilie-Gelenk-Gesundheits-*Score* (*Hemophilia Joint Health Score,* HJHS).

Mortalität

Operationalisierung

Die Todesfälle (Tod jeglicher Ursache) wurden in der Studie im Rahmen der UE erhoben.

Validität

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

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des §2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungs-verordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel ein bedeutendes Therapieziel dar (4). Der Endpunkt Mortalität ist unmittelbar patientenrelevant.

Morbidität

Blutungsereignisse

Operationalisierung

Das Hauptmerkmal der Hämophilie-Erkrankung ist das wiederholte Auftreten von spontanen oder traumatischen Blutungen in Gelenke und Muskeln (5). Die ABR behandelter Blutungen ist in klinischen Hämophilie-Studien ein wichtiger Endpunkt für die Bestätigung der Wirksamkeit der Therapie (6). Die Blutungsereignisse wurden in der vorliegenden Studie zu

Marstacimab anhand von Patiententagebüchern erhoben. Eine Blutung (spontan oder traumatisch) galt als behandelt, wenn sie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Blutung mit einem *Bypassing*-Präparat bzw. einer Faktorersatztherapie (unabhängig von der Art der Behandlung [Vorbeugung, Prophylaxe oder Notfallmedikation]) behandelt wurde. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-48 entnommen werden. Zudem wurde die ABR von Gesamtblutungen (behandelt und unbehandelt), die ABR unbehandelter Blutungen, die ABR spontaner Blutungen, die ABR traumatischer Blutungen, die ABR von Gelenkblutungen sowie die ABR von Zielgelenkblutungen analysiert. Die Ergebnisse können Anhang 4-G entnommen werden.

Validität

Die Objektivität und die Eindeutigkeit der Evaluierung von Blutungsereignissen ergeben sich aus der Notwendigkeit einer Behandlung. Der G-BA stuft in den Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet Hämophilie die ABR behandelter Blutungen grundsätzlich als validen Morbiditätsendpunkt ein. Die Erhebung von Blutungsereignissen anhand von Patiententagebüchern wird vom G-BA als valides Vorgehen zur Erhebung des Endpunktes erachtet (7–9).

Patientenrelevanz

Wiederholte Einblutungen in die Gelenke führen bei den Hämophilie-Patienten langfristig zu Entzündungen und irreversibler Degradation der Gelenke (hämophile Arthropathien), welche wiederum zu chronischen Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes führen (10–13). Jede aufgetretene Blutung treibt die hämophile Arthropathie voran. Dies schränkt die körperliche Aktivität der Betroffenen ein und mindert deren Lebensqualität (14, 15). Nur eine wirksame Prophylaxe kann der Entstehung von Gelenkschädigungen vorbeugen. Neben den Gelenkeinblutungen stellen vor allem intrakranielle Blutungen eine Gefahr für Hämophilie-Patienten dar (16). Die intrakraniellen Blutungen können bei Hämophilie-Patienten spontan ohne vorangegangene Verletzung auftreten und mit bleibenden motorischen Beeinträchtigungen, kognitiven Dysfunktionen und einer verminderten Lebensqualität einhergehen (17–20). Zudem können Blutungsepisoden akut lebensbedrohlich werden (21). Die Mortalitätsrate infolge einer intrakraniellen Blutung liegt beispielsweise bei ca. 20 % (19, 22).

Das wichtigste therapeutische Ziel der Hämophilie-Behandlung ist daher die Verhinderung bzw. Reduktion von Blutungen (23, 24). Das Auftreten von Blutungen in Organen und Geweben und die damit verbundenen Symptome, Komplikationen sowie (Langzeit-)Schäden werden direkt vom Patienten wahrgenommen und sind dementsprechend patientenrelevant.

Die Häufigkeit, Schwere und das Ausmaß von Blutungen (Art, Lokalisation) wurden in vorangegangenen Verfahren zur Hämophilie auch vom G-BA als grundsätzlich patientenrelevant bewertet (8, 25, 26). Ferner wurde die ABR im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 21. September 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-185) als patientenrelevanter Endpunkt nochmals bestätigt (27). Auch im Beratungsgespräch vom 12. Juni 2024

(Vorgangsnummer 2024-B-087) wurde die Häufigkeit und Schwere bzw. das Ausmaß von Blutungen vom G-BA als patientenrelevant bestätigt (28).

Gesundheitszustand

European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

Operationalisierung

Der *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D)-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe *European Quality of Life* (EuroQoL) entwickeltes generisches Instrument zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen. Dieses besteht aus 2 Komponenten: Der 1. Teil des Fragebogens dient der Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten in 5 verschiedenen Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/ Körperliche Beschwerden und Angst/ Niedergeschlagenheit); der 2. Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala (*Visual Analogue Scale*, VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) einschätzen.

Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen der EQ-5D VAS für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-54 entnommen werden.

Validität

Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden (29–31).

Patientenrelevanz

In der Indikation Hämophilie wurde die EQ-5D VAS vom G-BA bereits als grundsätzlich patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt und zur Nutzenbewertung herangezogen (32, 33).

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

Operationalisierung

Die PGIC-H misst mittels eines einzelnen *Items* den Gesamteindruck der Veränderung im Leben von Hämophilie-Patienten während der 2 verschiedenen Studienphasen der Studie BASIS. Bei der Antwortskala handelt es sich um eine 7-stufige, kategoriale Antwortskala, die symmetrisch um den Wert „keine Veränderung“ aufgebaut ist, mit jeweils 3 Stufen für Verbesserungen bzw. Verschlechterungen. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen der PGIC-H für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-54 entnommen werden.

Validität

Der G-BA schätzte in früheren Verfahren die PGIC als geeignet ein, um eine Bewertung des Behandlungseffekts eines Arzneimittels auf den globalen Zustand eines Patienten vorzunehmen und schloss diesen Endpunkt in die Nutzenbewertung mit ein (34, 35).

Patientenrelevanz

Gemäß §2 Satz 3 AM-NutzenV ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ein wichtiges Kriterium für den Nutzen eines Arzneimittels (4). Eine Verbesserung des Gesundheitszustands ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Haemophilia Activities List (HAL) bzw. Pediatric Haemophilia Activities List (pedHAL)

Operationalisierung

Die HAL und pedHAL sind spezifische Messinstrumente, die den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei erwachsenen (≥ 17 Jahre; HAL) und jugendlichen (12-17 Jahre; pedHAL) Patienten mit Hämophilie messen. Die HAL besteht insgesamt aus 42 *Items* untergliedert in 7 Domänen: Liegen / Sitzen / Knien / Stehen (8 *Items*); Funktion der Beine (9 *Items*); Funktion der Arme (4 Items); Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel (3 *Items*); Eigenversorgung (5 *Items*); Tätigkeiten im Haushalt (6 *Items*) und Freizeitaktivitäten und Sport (7 *Items*). Die pedHAL besteht insgesamt aus 53 *Items* untergliedert in 7 Domänen: Sitzen / Knien / Stehen (10 *Items*); Funktion der Beine (11 *Items*); Funktion der Arme (6 Items); Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel (3 *Items*); Eigenversorgung (9 *Items*); Tätigkeiten im Haushalt (3 *Items*) und Freizeitaktivitäten und Sport (11 *Items*). Ziel der Fragen ist zu erfassen, wie leicht die Aktivitäten dem Patienten fallen bzw. ob der Patient aufgrund seiner Hämophilie-Erkrankung Schwierigkeiten bei der Ausführung dieser Aktivitäten hat (36, 37). Berechnet werden können für die HAL/pedHAL ein Gesamtscore, individuelle Domänen-*Scores* sowie ein Dreikomponenten-*Score*. Für den Dreikomponenten-*Score* werden *Items* aus 5 der 7 Domänen verwendet, die die folgenden 3 Komponenten beinhalten: obere Extremitäten, einfache Aktivitäten der unteren Extremitäten und komplexe Aktivitäten der unteren Extremitäten. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität, d. h. höhere Werte stehen für weniger funktionelle Einschränkungen bei der Ausführung von Aufgaben (36, 37). Jede Domäne bzw. jede Komponente oder die Gesamtauswertung muss eine Mindestanzahl gültiger Antworten aufweisen, ansonsten wurde die Bewertung auf „fehlend“ gesetzt.

Für die vorliegende Analyse zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen der HAL/pedHAL für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der in der Studie BASIS verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-61 entnommen werden.

Validität

Die HAL ist ein anhand Hämophilie A- und B-Patienten validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen, der den Einfluss der Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten aus der Perspektive des Patienten erfasst. Die HAL weist eine gute interne Konsistenz und konvergente

Validität auf und gibt Aufschluss über die Selbstwahrnehmung eines Patienten zu seiner Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen (37). Die Reliabilität und Validität des Fragebogens bei Hämophilie-Patienten wurde ebenfalls nachgewiesen (38).

Patientenrelevanz

Die vom Patienten wahrgenommenen Einschränkungen in den funktionellen Fähigkeiten durch die Hämophilie sind unmittelbar patientenrelevant. In der Indikation Hämophilie wurde die HAL vom G-BA bereits als grundsätzlich patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt und zur Nutzenbewertung herangezogen (25, 33).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) bzw. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents (Haemo-QoL)

Operationalisierung

Der Haem-A-QoL ist ein spezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei erwachsenen (≥ 17 Jahre) Patienten mit Hämophilie (39), der Haemo-QoL erfasst analog die Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren (40–43).

Der Haem-A-QoL enthält 46 *Items* mit 10 Domänen, die den Gesundheitszustand in den folgenden Bereichen bewerten: Körperliche Gesundheit (5 *Items*); Gefühle (4 *Items*); Einstellung (5 *Items*); Sport und Freizeit (5 *Items*); Arbeit/Schule (4 *Items*); Zurechtkommen mit Hämophilie (3 *Items*); Behandlung (8 *Items*); Zukunft (5 *Items*); Familienplanung (4 *Items*) und Beziehungen oder Partnerschaft (3 *Items*) (39).

Der für das vorliegende Anwendungsgebiet maßgebende Haemo-QoL für Jugendliche enthält 77 *Items* und 12 Domänen, die den Gesundheitszustand in den folgenden Bereichen bewerten: körperliche Gesundheit (7 *Items*); Gefühle (8 *Items*); Einstellung (10 *Items*); Familie (8 *Items*); Freunde (4 *Items*); andere Personen (6 *Items*); Sport und Schule (9 *Items*); Zurechtkommen mit Hämophilie (7 *Items*); Behandlung (8 *Items*); wahrgenommene Unterstützung (4 *Items*); Zukunft (4 *Items*) und Beziehung (2 *Items*) (40).

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

Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden für die Studie BASIS Responderanalysen des Haem-A-QoL/Haemo-QoL für die Beobachtungs- und aktive Behandlungsphase dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-68 entnommen werden.

Validität

Der Haem-A-QoL sowie der Haemo-QoL sind in der Indikation Hämophilie validierte und zuverlässige Fragebögen, die geeignet sind, die Veränderung der Lebensqualität über die Zeit bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie abzubilden (39–42, 44). Die Abfrage von psychometrischen Eigenschaften weist eine gute Reliabilität sowie eine hohe konvergente und diskriminante Validität auf (45).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität ist ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Hämophilie (24). Die Lebensqualität von Hämophilie-Patienten wird zum Beispiel durch erkrankungsbedingte Entzündungen und irreversibler Schädigung der Gelenke gemindert (13). Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung steigt die Beeinträchtigung und unterstreicht die Notwendigkeit einer angemessenen Behandlung (46–48). Hämophilie-Patienten unter langanhaltender Prophylaxe-Behandlung beispielsweise können im Vergleich zu Patienten mit Bedarfsbehandlung eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Reduktion der Fälle von spontanen Blutungsereignissen und damit einhergehenden Langzeitkomplikationen (z. B. Gelenkschäden) erfahren (49). Der Haem-A-QoL sowie der Haemo-QoL wurde vom G-BA bereits als ausreichend validierter und patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation Hämophilie B anerkannt und zur Nutzenbewertung herangezogen (8, 25, 27).

Verträglichkeit

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

Unerwünschte Ereignissse (UE)

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf das Arzneimittel neben der intendierten Hauptwirkung (50). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschten Reaktionen bzw. unerwünschten Effekte auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie BASIS ab *Screening* bis hin zum letzten *Follow-Up*-Anruf. Während der 6-monatigen Beobachtungsphase wurden UE im Rahmen von 2 Klinikbesuchen und 3 Anrufen erhoben, in der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase im Rahmen von 9 Klinikbesuchen und 5 Anrufen. Ein UE galt als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend, wenn es während der effektiven Dauer der Behandlung auftrat, unabhängig davon, ob ein ähnliches Event von gleicher oder höherer Schwere zu *Baseline* existierte.

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

- UE
    - Gesamtrate UE jeglichen Schweregrads
    - Gesamtrate UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend)
    - häufige UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE
    - Gesamtrate schwerer UE
    - Gesamtrate schwerer UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend)
    - häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE
    - Gesamtrate SUE
    - Gesamtrate SUE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend)
    - häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führten
    - Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
    - Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)

Für häufige UE, schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, erfolgt eine Dokumentation nach SOC und PT. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Operationalisierung kann Tabelle 4-75 entnommen werden. Ereignisse, die zweifelsfrei dem Fortschreiten der Grunderkrankung zugeordnet werden können, bleiben in den Analysen der UE unberücksichtigt. Als solche erkrankungsbezogenen Ereignisse sind Arthropathien, Hämarthrose und hämophile Arthropathie definiert. In Anhang 4-G werden ergänzend UE mit Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse dargestellt.

Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofil ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (Gute klinische Praxis, [*Good Clinical Practice*, GCP], *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* [ICH] E6) berichtet (51). Hierfür werden

alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE in der Studie BASIS wurden standardmäßig und gemäß GCP erhoben und gemäß MedDRA-Version 25.1 kodiert.

Patientenrelevanz

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die der Patient unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (4). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerfO des G-BA 5. Kapitel §3 Absatz 1, nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (2).

Datenschnitte

Für die Kohorte der Inhibitor-Patienten der Studie BASIS ist die Datenerhebung mit dem Datenschnitt vom 29. April 2025 abgeschlossen. Weitere Datenschnitte für diese Kohorte sind nicht vorgesehen.

Auswertung der Endpunkte

In der Studie BASIS wurden die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte für die Kohorte der Inhibitor-Patienten auf Basis des modifizierten ITT (*modified Intention to Treat*, mITT)-Analyse-Sets durchgeführt. Dieses enthält alle Patienten mit Inhibitoren, die die Beobachtungsphase abgeschlossen und mindestens eine Dosis von Marstacimab in der aktiven Behandlungsphase erhalten haben. Von der Auswertung ausgeschlossen waren Patienten, die eine Routineprophylaxe während der Beobachtungsphase erhalten haben, da dies nicht der Umsetzung der zVT entspricht. Die Auswertungen zur Verträglichkeit basieren auf dem Marstacimab *Safety*-Set. Dieses enthält alle Patienten mit Inhibitoren und einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase, die mindestens eine Dosis Marstacimab während der aktiven Behandlungsphase erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Auswertung haben alle Patienten beide Studienphasen (Beobachtungsphase und aktive Behandlungsphase) abgeschlossen.

Für einen adäquaten Vergleich zwischen Marstacimab und der zVT, wurden die Ergebnisse der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und die Ergebnisse der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab herangezogen. Eine Ausnahme macht der Endpunkt ABR behandelter Blutungen. Hier erfolgte der Vergleich zwischen den Ergebnisse der

6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und den Ergebnissen der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab.

Tabelle 4-9: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Binär	Verlaufs-beobachtungen	Zähldaten
Blutungsereignisse			
• Blutungen (ABR)			
• Behandelte Blutungen			●
• Weitere			
• Patienten ohne Zielgelenke	●		
• Patienten ohne Blutungen	●		
Gesundheitszustand			
• EQ-5D VAS	●	○	
• PGIC-H	●	○	
Körperliche Funktionsfähigkeit			
• HAL/pedHAL	●	○	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
• Haem-A-QoL/Haemo-QoL	●	○	
Verträglichkeit	●		

●: Hauptanalyse ○: Supportive Analyse

ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; HAL: *Haemophilia Activities List, Version 2*; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List;* PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia*

Binäre Analysen

Für die binären Endpunkte (Patienten ohne Zielgelenke und Patienten ohne Blutungen, EQ-5D VAS, PGIC-H, HAL/pedHAL, Haem-A-QoL/Haemo-QoL Endpunkte zur Verträglichkeit) erfolgte die Auswertung gemäß einer modellbasierten Regressionsstrategie unter Berücksichtigung der jeweiligen Effektmaß-Definition. Zur Schätzung des RR wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit *log-Link*-Funktion unter Verwendung robuster Standardfehler eingesetzt. Zur Schätzung der *Odds Ratio* (OR) wurde ein logistisches Regressionsmodell mit *Logit-Link*-Funktion verwendet. Zusätzlich wurde zur Schätzung der Risikodifferenz (RD) ein generalisiertes lineares Modell mit Binomialverteilung und Identitäts-*Link* eingesetzt. Es wurde im Modell keine Adjustierung für zusätzliche Kovariaten vorgenommen. Dies ist im Kontext eines intra-individuellen Vergleichs (gleiche Patienten in der Beobachtungs- und aktiven Behandlungsphase) nicht erforderlich, da keine systematischen Unterschiede in den *Baseline*-Charakteristika zwischen den Behandlungsphasen, die den jeweiligen Studienarmen entsprechen, zu erwarten sind.

Verlaufsbeobachtungen

Für die supportiven, stetigen Analysen der PRO-Endpunkte (EQ-5D VAS, PGIC-H, HAL/pedHAL, Haem-A-QoL/Haemo-QoL) erfolgte der intra-individuelle Vergleich zwischen der Beobachtungs- und aktiven Behandlungsphase nicht mittels eines modellbasierten Ansatzes, sondern gemäß SAP nicht-parametrisch auf Basis der Veränderung zu Monat 6 gegenüber dem jeweiligen Phasen-*Baseline*-Wert. Als Effektschätzer wird der Hodges-Lehmann-Schätzer berichtet, der den medianen Unterschied der Veränderung von der Beobachtungs- zur aktiven Behandlungsphase auf Patientenebene (intra-individuell) angibt und damit den typischen Behandlungseffekt beschreibt. Die *p*-Werte wurden mittels exaktem *Wilcoxon-Signed-Rank-Test* bestimmt. Diese nicht-parametrische Auswertungsstrategie wird gegenüber einer *Mixed Effect Model Repeat Measurement* (MMRM)-Analyse bevorzugt, da der Vergleich (i) als direkter intra-individueller, gepaarter Vergleich durchgeführt wird, (ii) auf einen einzelnen Zeitpunkt fokussiert ist und (iii) auf einer kleinen Population basiert. In dieser Konstellation ermöglicht der gepaarte Wilcoxon-Ansatz mit Hodges-Lehmann-Schätzer aufgrund der geringen Abhängigkeit von komplexen Modellannahmen eine robuste, stabile und transparent interpretierbare Inferenz. Zusätzliche Modellierungsentscheidungen (z. B. Wahl und Parametrisierung einer Kovarianzstruktur über mehrere Zeitpunkte), wie sie bei einer MMRM erforderlich wären, würden den Vergleich unnötig verkomplizieren und könnten insbesondere bei kleinen Stichproben die Modellstabilität und Konvergenz einschränken.

Für dieses Verfahren existiert kein etabliertes standardisiertes Effektstärkenmaß wie *Hedges' g*, auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

Zähldaten

Für die Endpunkte zu **annualisierten Blutungsraten** erfolgte die Auswertung gemäß statistischem Analyseplan (SAP) auf Basis eines generalisierten, linearen Modells mit negativer Binomialverteilung und *log-Link*-Funktion. Zur Berücksichtigung unterschiedlicher individueller Beobachtungszeiten wurde die logarithmierte Beobachtungsdauer (in Tagen) als *Offset* in das Modell aufgenommen. Durch den Einsatz des *Offsets* wurde die Anzahl der beobachteten Ereignisse auf eine Rate pro Zeiteinheit standardisiert, sodass Unterschiede in der Nachbeobachtungsdauer nicht zu einer Verzerrung der Effektschätzung führen. Gemäß SAP wurde im Modell keine Adjustierung für zusätzliche Kovariaten vorgenommen. Dies ist im Kontext eines intra-individuellen Vergleichs (gleiche Patienten in der Beobachtungs- und aktiven Behandlungsphase) nicht erforderlich, da keine systematischen Unterschiede in den *Baseline*-Charakteristika zwischen den Behandlungsphasen zu erwarten sind. Als Effektschätzer werden Ratenverhältnisse zwischen der Behandlungs- und aktiven Beobachtungsphase mit zugehörigen Konfidenzintervallen und *p*-Werten berichtet.

Umgang mit interkurrenten Ereignissen

Für die ABR-Endpunkte wurden Blutungen, die die Einnahme einer Bedarfsbehandlung mit *Bypassing*-Präparaten bzw. Faktorersatztherapie erforderten, gemäß SAP entsprechend einer *Treatment-policy*-Strategie in die Auswertung einbezogen. Präventive Behandlungen im Zusammenhang mit medizinischen oder zahnärztlichen Eingriffen sowie für Sport oder Physiotherapie wurden einschließlich eines nachfolgenden 72-Stunden-Fensters als

Schutzzeitraum definiert. Blutungen, die in diesem Zeitraum auftraten, wurden bei der Ableitung der ABR nicht berücksichtigt, da sie unter einer zusätzlichen, indikationsfremden Gerinnungsabsicherung auftraten und somit nicht die Wirksamkeit der routinemäßigen Behandlung widerspiegeln. Ebenso wurden Blutungen, die nach einer Dosissteigerung oder nach Behandlungsabbruch auftraten, in der primären Analyse ausgeschlossen, um den Behandlungseffekt der vorgesehenen Dosierung während der aktiven Behandlungsphase unverzerrt abzubilden.

Für PRO-Endpunkte erfolgte die Auswertung gemäß SAP entsprechend einer *Treatment-policy*-Strategie unabhängig von zusätzlichen Blutungsbehandlungen (z. B. *Bypassing*-Präparate oder Faktorersatztherapie), von Dosisanpassungen sowie von präventiven Behandlungen. Beobachtungen nach Behandlungsabbruch wurden nicht berücksichtigt.

Umgang mit fehlenden Werten

Für die ABR-Endpunkte wurden gemäß SAP keine fehlenden Ereignisdaten imputiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der beobachteten Ereigniszahlen unter Berücksichtigung der individuellen Beobachtungsdauer; unterschiedliche Beobachtungsdauern wurden über eine zeitadäquate Annualisierung bzw. einen Zeit-*Offset* im Zählmodell berücksichtigt. Beobachtungen außerhalb des präspezifizierten Analysezeitraums (z. B. nach Behandlungsabbruch oder nach Dosisanpassung sowie während definierter Ausschlussperioden wie präventiver Behandlungen für medizinische Eingriffe) wurden gemäß SAP ausgeschlossen, ohne Ersatz durch imputierte Werte. Diese Vorgehensweise stellt sicher, dass potenzielle Verzerrungen durch modellbasierte Annahmen zur nicht beobachteten Ereignisentstehung vermieden werden.

Für PRO-Endpunkte wurden gemäß SAP fehlende Werte differenziert nach *Score*-Typ behandelt. Für ausgewählte zentrale *Scores* (EQ-5D VAS, PGIC-H, Haem-A-QoL *Physical Health Domain* und Haem-A-QoL/Haemo-QoL [Gesamtscore], HAL/pedHAL [Gesamtscore]) erfolgte die Imputation mittels *Multiple Imputation* (MI) unter der *Missing at Random* (MAR)-Annahme. Für die zahlreichen *Domain*- bzw. *Component-Scores* der PRO-Instrumente (Haem-A-QoL-*Domains*, Haemo-QoL-*Domains*, HAL-*Domains* und -*Components* sowie pedHAL-*Domains*) wurde eine Einzelimputation angewendet, indem der jeweilige Wert zu Monat 6 aus der Beobachtungsphase als Ersatzwert herangezogen wird. Diese pragmatische Vorgehensweise reduziert den Modellierungs- und Validierungsaufwand und vermeidet potenzielle Instabilitäten, die mit einer separaten MI-Modellierung für eine große Anzahl an Subskalen verbunden wären.

Umgang mit der begrenzten Fallzahl der Hämophilie B-Subpopulation

Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl von Patienten mit Hämophilie B (n = 8) in der Studie BASIS sind eigenständige, inferenzielle Auswertungen ausschließlich innerhalb dieser Teilpopulation nur eingeschränkt aussagekräftig: Vor diesem Hintergrund werden im vorliegenden Dossier die Studienergebnisse auf Basis der Gesamtstudienpopulation (Inhibitor-Kohorte) dargestellt, um eine stabile und aussagekräftige statistische Bewertung zu gewährleisten. Zur Absicherung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit

Hämophilie B wird für jeden Endpunkt ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) durchgeführt. Diese Analysen dienen zur Überprüfung, ob Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen den Krankheitstypen vorliegen. Medizinisch ist die Übertragbarkeit begründet durch den Wirkmechanismus von Marstacimab (Hemmung von TFPI), der unabhängig vom Typ der Hämophilie (A oder B) wirkt, da TFPI die extrinsische Gerinnungskaskade reguliert, unabhängig davon, ob FVIII oder FIX defizient sind. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie B werden ergänzend und getrennt dargestellt, um Transparenz zu schaffen und die Konsistenz der beobachteten Effekte zwischen Inhibitor-Kohorte und Patienten mit Hämophilie B nachvollziehbar darzulegen.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[6] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[7,8] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

[6] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[7] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[8] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[9] 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[10, 6] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 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 0).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

[9] 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.
[10] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Sensitivitätsanalysen

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

Beobachtungsdauer von 12 Monaten

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

Supportive Analyse

Supportive Analysen werden dargestellt, mit dem Zweck, die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Marstacimab zusätzlich zu stärken und die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen hinweg zu überprüfen. Für die Endpunkte EQ-5D VAS, PGIC-H, HAL/pedHAL, und Haem-A-QoL/Haemo-QoL, werden supportiv stetige Analysen dargestellt. Die Auswertungen sind im Anhang 4G zu finden.

Zusätzliche Sensitivitätsanalysen

Über die im Rahmen des Dossiers durchgeführten Sensitivitäts- und supportiven Analysen hinaus wurden im CSR der Studie BASIS zusätzliche präspezifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um potenzielle designbedingte Verzerrungsquellen des intra-individuellen, nicht randomisierten Studiendesigns systematisch zu prüfen. Adressiert wurden zeitabhängige Effekte, Regression zur Mitte, therapieassoziierte Veränderungen im Patientenverhalten, Dosisanpassungen, Studienabbrüche sowie potenziell fehlende Blutungsdaten.

Diese Analysen wurden im ursprünglichen Studienkontext geplant und umgesetzt und beziehen sich ausschließlich auf den primären Endpunkt der ABR behandelter Blutungen. Diese Sensitivitätsanalysen werden im Anhang 4-G dargestellt und für die Bewertung der Robustheit und internen Validität der Studienergebnisse in Abschnitt 4.4 diskutiert.

Zeitabhängige Effekte wurden durch mehrere methodische Ansätze untersucht. Hierzu zählte zum einen der Ausschluss der ersten vier Wochen der aktiven Behandlungsphase, um mögliche frühe Übergangseffekte nach Therapiewechsel zu minimieren. Zum anderen wurden Analysen unter Restriktion auf kalendarisch vergleichbare Zeiträume zwischen Beobachtungs- und Behandlungsphase durchgeführt, um saisonale Effekte oder zeitliche Schwankungen der Blutungsaktivität zu berücksichtigen (52).

Zur Prüfung potenzieller Verzerrungen durch Regression zur Mitte sowie therapiebedingte Veränderungen im Patientenverhalten wurden Sensitivitätsanalysen im Zusammenhang mit Dosisanpassungen durchgeführt. Dabei wurde untersucht, ob die beobachteten Effekte wesentlich durch Therapieintensivierungen bei Patienten mit hoher Blutungsaktivität erklärbar sind. Hierfür wurden Blutungsraten nach Dosissteigerung entweder vollständig in die Analysen einbezogen oder alternativ konservativ imputiert, indem die individuelle Blutungsrate vor Dosisanpassung fortgeschrieben wurde. Ergänzend kamen Tipping-Point-Analysen unter extremen Annahmen zum Einsatz, um zu prüfen, ab welcher Blutungsrate nach Dosisanpassung die Hauptergebnisse substanziell beeinflusst würden.

Zur Adressierung potenzieller Verzerrungen durch Studienabbrüche, Dosierungslücken und fehlende Blutungsdaten wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für Teilnehmer mit vorzeitigem Studienabbruch oder längeren Dosierungslücken (≥ 35 Tage) wurden Blutungsraten für nicht beobachtete Zeiträume konservativ imputiert, indem die individuelle Blutungsrate aus zuvor beobachteten Studienphasen fortgeschrieben wurde. Ergänzend wurden auch hier *Tipping-Point*-Analysen durchgeführt, in denen unter zunehmend ungünstigen Annahmen deutlich erhöhte Blutungsraten für Zeiträume nach Abbruch oder Dosierungslücke unterstellt wurden, um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber selektiven Ausfällen oder veränderter Dokumentation zu prüfen (52).

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen im SAP der Studie BASIS (53) präspezifiziert. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (12 - < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)
- Region (Asien, Europa, Mittlerer Osten, Nordamerika)
- Abstammung (weiß, andere)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[11]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts

[11] 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.

dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[12] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[13] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[14].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[15] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[16].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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[17, 18, 19]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten

[12] 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.
[13] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[14] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[15] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[16] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[17] 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.
[18] 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
[19] 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.

Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls 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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es konnte keine RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Der Studienstatus bezieht sich auf RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 25. März 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

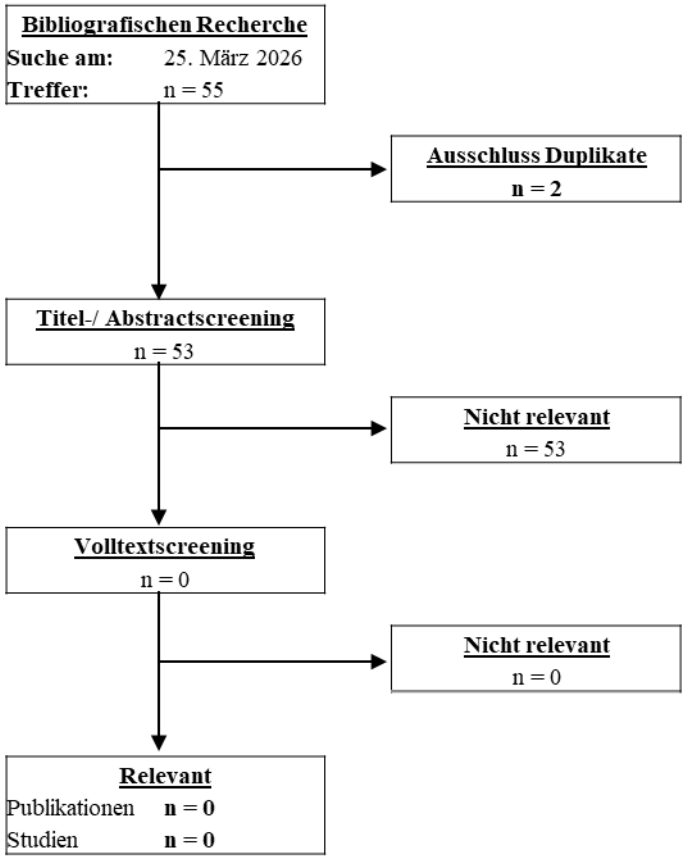

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab wurde am 25. März 2026, wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Duplikaten verbleibenden 53 Treffer wurden anhand *Abstract*/Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Es wurde keine Publikation als potenziell relevant identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit

Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren gegenüber der zVT herangezogen werden kann.

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-12: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab wurde am 25. März 2026 wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-B. Die nach der Entfernung von Duplikaten verbleibenden 12 Treffer wurden anhand *Abstract*/Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Im Rahmen der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab im Anwendungsgebiet identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit

einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren gegenüber der zVT herangezogen werden kann.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Sichtung der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab wurde am 25. März 2026, wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Im Rahmen der Sichtung der Internetseite des G-BA wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab im Anwendungsgebiet identifiziert.

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 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine RCT identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren gegenüber der zVT herangezogen werden kann.

Eine Suche nach weiteren Untersuchungen wurde durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend						

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
Nicht zutreffend			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend				

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: 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							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 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						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [20]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

[16] unbesetzt

- 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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 0 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 -23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 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 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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- beziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene 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 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: 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 4-28: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: 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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-30: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: 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 4-33: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab					
B7841001	Nein	Ja	Abgeschlossen	4 Monate	Marstacimab, Placebo
B7841002	Nein	Ja	Abgeschlossen	5 Monate	Marstacimab
B7841003	Nein	Ja	Abgeschlossen	15 Monate	Marstacimab
BASIS (B7841005)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Monate	Marstacimab, Prophylaxe- oder Bedarfsbehandlung mit Faktorersatz- bzw. Präparate mit *Bypassing*-Aktivität[a]
B7841007	Ja	Ja	Laufend	Bis zu 7 Jahre	Marstacimab
BASIS-Kids (B7841008)	Nein	Ja	Laufend	14,5 Monate	Marstacimab
B7841009	Nein	Ja	Abgeschlossen	8 Monate	Marstacimab
B7841010	Nein	Ja	Abgeschlossen	10 Wochen	Marstacimab
a: Im Rahmen der 6-monatigen Beobachtungsphase vor Marstacimab-Gabe					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Studienstatus bezieht sich auf weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit Stand vom 25. März 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-34 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
B7841001	A1 Studienpopulation
B7841002	A3 Vergleichstherapie
B7841003	A3 Vergleichstherapie
B7841007	A3 Vergleichstherapie
BASIS-Kids (B7841008)	A3 Vergleichstherapie
B7841009	A1 Studienpopulation
B7841010	A3 Vergleichstherapie

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

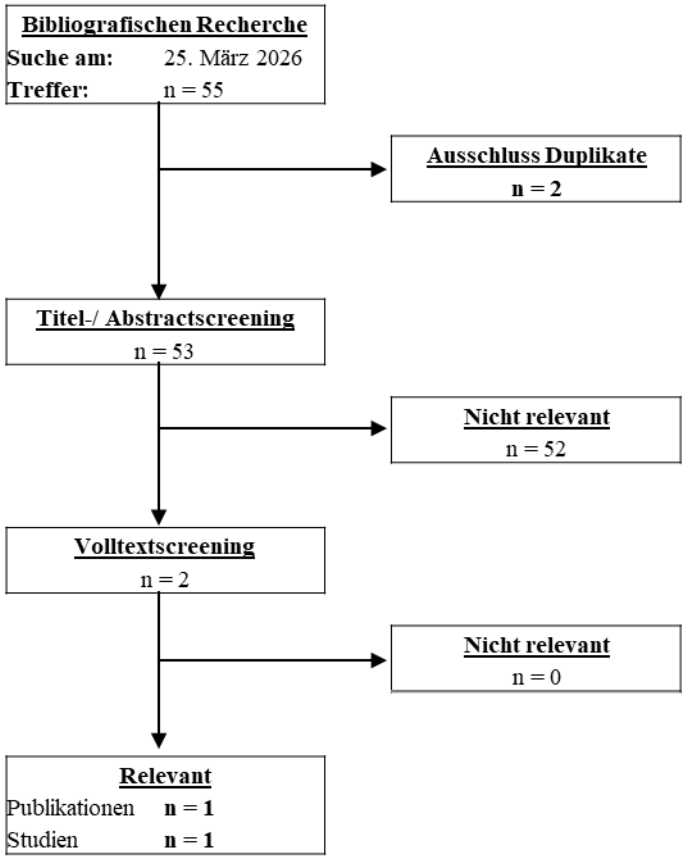

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab wurde am 25. März 2026, wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Duplikaten verbleibenden 53 Treffer wurden anhand *Abstract*/Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Es wurde eine Publikation als relevant identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine Publikation zur Studie B7841005. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde demnach die Studie B7841005 als weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab im Anwendungsgebiet identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren gegenüber der zVT herangezogen werden kann.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien

des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-34) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BASIS (NCT03938792, B7841005, 2018-003660-31)	ClinicalTrials.gov (54) EU-CTR (55)	Ja	Ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: *Clinical Trials Information System*; NCT: *National Clinical Trial*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab wurde am 25. März 2026 wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-B. Die nach der Entfernung von Duplikaten verbleibenden 12 Treffer wurden anhand *Abstract*/Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Im Rahmen der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde eine weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab im Anwendungsgebiet identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren gegenüber der zVT herangezogen werden kann.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab				
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Sichtung der Internetseite des G-BA nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab wurde am 25. März 2026, wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, durchgeführt. Im Rahmen der Sichtung der Internetseite des G-BA wurden keine weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	Ja	Ja	Nein	Ja (52)	Ja (54, 55)	Ja (56, 57)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
c: Zitat der Studienregistereinträge
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden eine weitere Untersuchung mit dem zu bewertende Arzneimittel Marstacimab identifiziert. Die Daten der BASIS-Studie ermöglichen einen Vergleich von Marstacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren gegenüber der zVT und werden nachfolgend als bestverfügbare Evidenz in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Die Charakteristika der BASIS Studie werden im Folgenden betrachtet.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BASIS (B7841005)	Offene, multizentrische, Phase-III Studie	Männliche Jugendliche und Erwachsene mit schwerer Hämophile A (FVIII < 1 %) mit oder ohne Inhibitoren und männliche Jugendliche und Erwachsene mit moderat-schwerer bis schwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) mit oder ohne Inhibitoren.	Kohorte 1 (mit Inhibitoren): *Beobachtungsphase:* Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität *Aktive Behandlungsphase:* Routineprophylaxe mit Marstacimab N = 60 davon relevante Teilpopulation (Hämophilie B): N = 13 Kohorte 2 (ohne Inhibitoren): N = 128	*Screening*: ca. 45 Tage Beobachtungsphase unter Routine-prophylaxe oder Bedarfsbehandlung: 6 Monate Aktive Behandlungs-phase unter Routineprophylaxe Marstacimab: 12 Monate *Follow-Up* für Sicherheits-*Monitoring*: 1 Monat Datenschnitt Kohorte 1 29.04.2025	52 Studienzentren in 19 Ländern März 2020-April 2025	Primärer Endpunkt: ABR behandelter Blutungen Sekundäre Endpunkte: Behandelte Blutungen, spontane Blutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen, Anzahl an Zielgelenken, Verbrauch von Präparaten mit *Bypassing*-Aktivität, EQ-5D VAS, PGIC-H, HJHS, HAL/pedHAL, Haem-A-QoL/ Haemo-QoL, Verträglichkeit

ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale;* FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;* Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents;* HAL: *Haemophilia Activities List, Version 2*; N: Anzahl an Patienten; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List;* PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia;* RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienmedikation	Behandlungscharakteristika
BASIS (B7841005)	Marstacimab: Einmalige Initialdosis von 300 mg subkutan, gefolgt von 150 mg subkutan 1× wöchentlich bzw. 300 mg subkutan 1× wöchentlich, falls Dosiseskalationskriterien erfüllt sind	**Vorbehandlung** Bedarfsbehandlung: ≥ 4 (Hämophilie B) Bedarfsbehandlungen von akuten Blutungsepisoden (spontan oder traumatisch) mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität in den 6 Monaten vor *Screening* Routineprophylaxe[a]: Mindestens 6 Monate vor *Screening* stabile (*Compliance* mindestens 80 %) Routineprophylaxe mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität **Begleitmedikation** *Nicht zulässige Begleitmedikationen* • Behandlung für Koronararterienerkrankungen, venösen oder arteriellen Thrombosen oder ischämischen Erkrankungen (außer Katheter-assoziierter Thrombose) • Eine aktuelle Routineprophylaxe mit Präparaten mit *Bypassing*-Aktivität (z. B. aPCC, *Plasma-derived Factors VIIa and X Mixtures* [BYCLOT®], PCC oder rFVIIa), nicht-gerinnungshemmender Nicht-Faktor-Ersatztherapie (z. B. Emicizumab) oder eine frühere Behandlung mit einem Gentherapieprodukt zur Behandlung von Hämophilie. Patienten mit Inhibitoren, die prophylaktisch mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität behandelt wurden, wurden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. • Regelmäßige, gleichzeitige Therapie mit immunmodulatorischen Medikamenten (z. B. IVIG und routinemäßige systemische Kortikosteroide, Rituximab) • Laufende oder geplante Anwendung einer Immuntoleranzinduktion oder Prophylaxe mit FVIII- oder FIX-Ersatz zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung mit der Studienintervention während der aktiven Behandlungsphase • Andere Prüfpräparate

a: Patienten mit Inhibitoren, die prophylaktisch mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität behandelt wurden, wurden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen.

aPCC: Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; IVIG: Intravenöse Immunglobuline; PCC: Prothrombinkomplex-Konzentrat; rFVIIa: rekombinanter aktivierter Faktor VII

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie BASIS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Patienten mit einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase	
	Gesamtpopulation N = 48 [a]	**Hämophilie B-Patienten N = 8**
Demografische Charakteristika der Patienten		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	48 (100,0)	8 (100,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD) Median (Spanne)	28,2 (13,8) 25,0 (12,0; 75,0)	24,1 (11,1) 22,0 (12,0; 43,0)
Altersgruppe (Kategorie), n (%)		
< 18 Jahre	12 (25,0)	3 (37.5)
18 - 44 Jahre	29 (60,4)	5 (62.5)
45 - 64 Jahre	6 (12.5)	0
65 - 75 Jahre	1 (2,1)	0
≥ 75 Jahre	1 (2,1)	0
Altersgruppe, n (%)		
Jugendliche (12 - < 18 Jahre)	12 (25,0)	3 (37,5)
Erwachsene (18 - < 75 Jahre)	36 (75,0)	5 (62,5)
Region, n (%)		
Asien	24 (50,0)	3 (37,5)
Europa	8 (16,7)	2 (25,0)
Mittlerer Osten	5 (10,4)	0
Nordamerika	4 (8,3)	3 (37,5)
Südafrika	7 (14,6)	0
Abstammung, n (%)		
Schwarz oder afroamerikanisch	8 (16,7)	1 (12,5)
Asiatisch	25 (52,1)	3 (37,5)
Weiß	15 (31,3)	4 (50,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanische oder lateinamerikanische oder spanische Herkunft	1 (2,1)	0
Keine hispanische oder lateinamerikanische oder spanische Herkunft	46 (95,8)	8 (100,0)
Keine Angabe	1 (2,1)	0 (0,0)

Kategorie	Patienten mit einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase	
	Gesamtpopulation N = 48 [a]	**Hämophilie B-Patienten N = 8**
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD) Median (Spanne)	21,7 (4,3) 21,3 (12,7; 34,9)	21,1 (5,3) 20,4 (14,8; 27,2)
Körpergröße (cm)		
Mittelwert (SD) Median (Spanne)	166,1 (9,1) 166,0 (143,0; 189,0)	170,8 (10,9) 171,3 (154,0; 189,0)
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (SD) Median (Spanne)	60,6 (15,1) 60,0 (25,9; 97,0)	62,3 (19,5) 63,1 (38,4; 97,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
***Baseline* eGFR (mL/min/1.73m²), n (%)**		
≥ 90	43 (89,6)	8 (100,0)
≥ 60 - < 90	4 (8,3)	0
Keine Angabe	1 (2,1)	0
FIX-Inhibitor zu *Baseline* (Hämophilie B), n (%)		
Positiv	4 (50,0)	4 (50,0)
Negativ	4 (50,0)	4 (50,0)
Krankheitsschwere nach ISTH, n (%)		
Mild	0	0
Moderat	0	0
Schwer	48 (100,0)	8 (100,0)
Anzahl der Zielgelenke zu *Baseline*, n (%)		
0	14 (29,2)	0
1	12 (25,0)	1 (12,5)
2	10 (20,8)	4 (50,0)
≥ 3	12 (25,0)	3 (37,5)
Medizinische Vorgeschichte		
Hepatitis-C-Virus, n (%)		
Positiv	6 / 48 (12,5)	8 (37,5)
Negativ	42 (87,5)	5 (62,5)
Hepatitis-B-Virus, n (%)		
Positiv	5 (10,4)	1 (12,5)
Negativ	43 (89,6)	7 (87,5)
HIV, n (%)		
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)

Kategorie	Patienten mit einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase	
	Gesamtpopulation N = 48 [a]	**Hämophilie B-Patienten N = 8**
Negativ	48 (100,0)	8 (100,0)

a: Dargestellt werden die Charakteristika aller Patienten mit Inhibitoren und einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase, die die Beobachtungsphase abgeschlossen haben und mindestens eine Dosis Marstacimab in der aktiven Behandlungsphase erhalten haben. Diese werden für die Analysen herangezogen und bilden das mITT-*Analysis*-Set.

BMI: *Body-Mass-Index*; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FIX: Faktor IX; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie BASIS

Studiendesign

Bei der Studie BASIS handelt es sich um eine pivotale, offene, multizentrische Phase-III Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Marstacimab als Routineprophylaxe bei männlichen Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophile A (FVIII < 1 %) mit oder ohne Inhibitoren und männlichen Patienten ab 12 Jahren mit moderat-schwerer bis schwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) mit oder ohne Inhibitoren untersuchte. In der Studie wurde die Behandlung mit Marstacimab (einmaligen Initialdosis von 300 mg gefolgt von standardmäßig 150 mg subkutan 1× wöchentlich; eine Erhöhung auf 300 mg subkutan 1× wöchentlich war bei Erfüllung der Dosiseskalationskriterien möglich) über einen Zeitraum von 12 Monaten in einer

aktiven Behandlungsphase mit einer vorangehenden 6-monatigen Beobachtungsphase, in welcher die Patienten ihre patientenindividuelle Standardtherapie (Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Gerinnungsfaktoren bzw. Präparaten mit *Bypassing*-Aktivität) erhielten, verglichen. Das primäre Studienziel der BASIS war es, die Überlegenheit von Marstacimab gegenüber der vorherigen Therapien bezüglich der ABR zu zeigen.

Die Patienten wurden in eine von 2 Kohorten eingeschlossen:

- Inhibitor-Kohorte: Patienten mit Inhibitoren, die zuvor eine Bedarfsbehandlung erhalten haben oder, in Einzelfällen, eine Routineprophylaxe mit Präparaten mit *Bypassing*-Aktivität

- Nicht-Inhibitor Kohorte: Patienten ohne Inhibitoren, die zuvor entweder eine Bedarfsbehandlung erhalten haben oder eine Routineprophylaxe mit Gerinnungsfaktoren

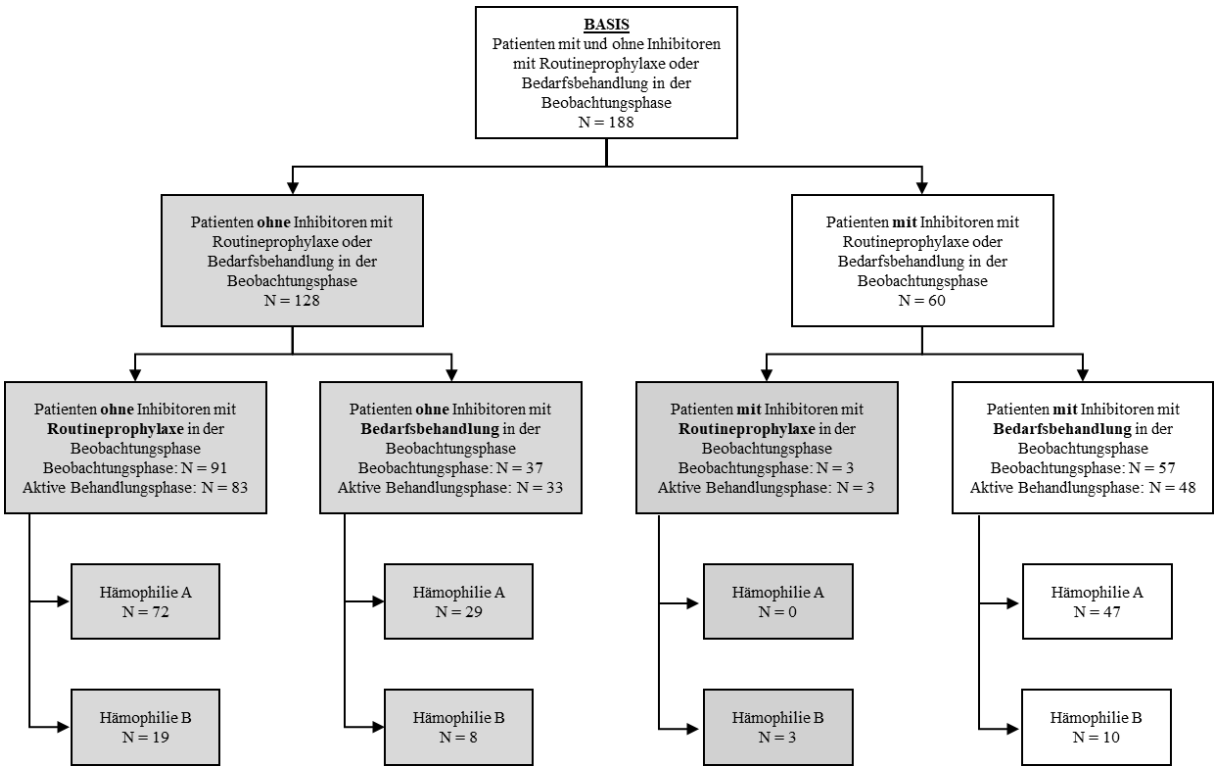

Abbildung 4-3: Übersicht über das Studiendesign der Studie BASIS
N: Anzahl an Patienten

In die Studie konnten Patienten mit oder ohne Inhibitoren mit Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung in der Vorbehandlung eingeschlossen werden.

Relevant für die Nutzenbewertung sind die 48 Patienten mit Inhibitoren, die in der Beobachtungsphase mit einer Bedarfsbehandlung mit *Bypassing*-Präparaten behandelt wurden

und in die aktive Behandlungsphase mit Marstacimab übergegangen sind. Patienten mit Inhibitoren, die während der Beobachtungsphase eine Routineprophylaxe mit *Bypassing*-Präparaten erhalten haben (n = 3), wurden von der Analyse ausgeschlossen, da dies nicht der Umsetzung der zVT entspricht. Diese Patienten sowie die Patienten ohne Inhibitoren sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung und sind in Abbildung 4-3 ausgegraut.

Analyse-Sets

Relevant für dieses Nutzendossier sind folgende Analyse-Sets der Studie BASIS:

- Marstacimab *Safety*-Set (n = 48): Alle Patienten mit Inhibitoren und einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase, die mindestens eine Dosis Marstacimab während der aktiven Behandlungsphase erhalten haben

- mITT-*Analysis*-Set (n = 48): Alle Patienten mit Inhibitoren und einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase, die die Beobachtungsphase abgeschlossen haben und mindestens eine Dosis Marstacimab in der aktiven Behandlungsphase erhalten haben

Beobachtungsdauer

In der 6-monatigen Beobachtungsphase lagen für alle 48 Patienten mit Inhibitoren und Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase, sowie für alle 8 Patienten der Teilpopulation mit Hämophilie B, vollständige Angaben vor. Die Beobachtungsdauer betrug in der Inhibitor-Kohorte mit Bedarfsbehandlung im Durschnitt 180,6 Tage (Spanne [132,0; 228,0]) und in der Teilpopulation der Hämophilie B-Patienten 171,1 Tage (Spanne [132,0; 189,0]) (siehe Tabelle 4-50). Auch für die 12-monatige aktive Behandlungsphase waren die Beobachtungszeiten vollständig dokumentiert. Die Beobachtungsdauer betrug im Durschnitt 345,5 Tage (Spanne [178,0; 407,0]) in der gesamten Inhibitor-Kohorte mit Bedarfsbehandlung und 342,0 Tage (Spanne [245,0; 407,0]) bei den Hämophilie B-Patienten (siehe Tabelle 4-50).

In der Inhibitor-Kohorte und für Patienten mit Hämophilie B zeigten sich insgesamt vergleichbare Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsphasen.

Patientenfluss

Alle 48 Patienten mit Inhibitoren und Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase schlossen die Beobachtungsphase ohne Studienabbrüche ab und gingen in die aktive Behandlungsphase über. Von diesen beendeten 45 Patienten (93,8 %) die aktive Behandlungsphase. 3 Patienten (6,3 %) brachen die aktive Behandlungsphase ab, davon 1 Patient aufgrund eines UE (2,1 %), 1 Patient aufgrund von *Lost-to-Follow-up* (2,1 %) und 1 Patient aufgrund einer Protokollabweichung (2,1 %) (52).

In der Teilpopulation der Hämophilie B-Patienten schlossen ebenfalls alle 8 Patienten die Beobachtungsphase ohne Studienabbrüche ab und gingen in die aktive Behandlungsphase über. Von diesen beendeten 7 Patienten (87,5 %) die aktive Behandlungsphase. 1 Patient (12,5 %) brach die Behandlung aufgrund eines UE ab (52).

Der beobachtete Patientenfluss spricht für eine gute Durchführung der Studie und ermöglicht eine verlässliche Interpretation der Ergebnisse.

Patientencharakteristika

In die relevante Kohorte der Patienten mit Hämophilie und Inhibitoren, die in der Beobachtungsphase eine Bedarfsbehandlung erhielten und in die aktive Behandlungsphase mit Marstacimab übergingen, wurden 48 Patienten eingeschlossen. Es handelte sich ausschließlich um männliche Patienten mit einem medianen Alter von 25 Jahren (Spanne [12,0; 75,0]), davon 25,0 % Jugendliche (< 18 Jahre) und 75,0 % Erwachsene (≥ 18 Jahre). Die Patienten stammten überwiegend aus Asien (50,0 %) und Europa (16,7 %). Die Abstammung war entsprechend hauptsächlich asiatisch (52,1 %) bzw. weiß (31,3 %). Die Population war zum Zeitpunkt des *Screenings* insgesamt normalgewichtig (medianer *Body-Mass-Index* [BMI] 21,3 [12,7; 34,9] kg/m²) und wies eine hohe Krankheitslast auf, da alle Patienten eine schwere Erkrankung nach *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) aufwiesen und 70,8 % mindestens ein Zielgelenk hatten (davon 25,0 % mit ≥ 3 Zielgelenken) (siehe Tabelle 4-17).

In der Teilpopulation der Patienten mit Hämophilie B waren 8 Patienten eingeschlossen, ebenfalls ausschließlich männlich, mit einem zum Zeitpunkt des *Screenings* medianen Alter von 22 Jahren (Spanne [12,0; 43,0]), davon 37,5 % Jugendliche (< 18 Jahre) und 62,5 % Erwachsene (≥ 18 Jahre). Die Patienten stammten vor allem aus Nordamerika (37,5 %), Asien (37,5 %) und Europa (25,0 %); die Abstammung war überwiegend weiß (50,0 %) bzw. asiatisch (37,5 %). Die Population war zum Zeitpunkt des *Screenings* insgesamt normalgewichtig (medianer BMI 20,4 [14,8; 27,2] kg/m²). Auch diese Population war zum Zeitpunkt des *Screenings* durchgängig schwer erkrankt und zeigte eine ausgeprägte Gelenkbeteiligung (0 Zielgelenke: 0 %; 50,0 % mit 2 Zielgelenken; 37,5 % mit ≥ 3 Zielgelenken) (siehe Tabelle 4-41).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Teilpopulation der Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren in der Studie BASIS wurde im Dossier als relevante Population die Gesamtheit der Patienten mit Hämophilie A oder B mit Inhibitoren herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2), die in der Beobachtungsphase eine Bedarfsbehandlung mit *Bypassing*-Präparaten erhielten. Zur Prüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde für alle Endpunkte konsistent ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. B) durchgeführt. Dabei ergaben sich keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation durch den Krankheitstyp, sodass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren übertragbar erscheinen. Ergänzend wurden für jeden Endpunkt die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren transparent und getrennt ausgewiesen.

Die Studienpopulation umfasste ausschließlich männliche Patienten. Dies entspricht dem Krankheitsbild der Hämophilie, die aufgrund ihrer X-chromosomal-rezessiven Vererbung nahezu ausschließlich Männer betrifft. Der Einschluss ausschließlich männlicher Patienten ist

daher konsistent mit der Versorgungsrealität in Deutschland und stellt keine Einschränkung der Übertragbarkeit dar.

Gleichzeitig ist der Fokus der Studie auf Patienten mit schwerer Hämophilie für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ, da Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine schwere Ausprägung der Grunderkrankung aufweisen. Das Auftreten von Inhibitoren bei moderater oder milder Hämophilie B stellt eine seltene Ausnahme dar (58). Damit bildet die Studienpopulation einen relevanten und klinisch bedeutsamen Teil des Versorgungsgeschehens ab, auch wenn sie sich formal enger darstellt als die zugelassene Indikation. Diese ist aus medizinischer Sicht nicht nach Schweregrad eingeschränkt, da bei Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren der zuvor definierte Schweregrad der FIX-Defizienz an Bedeutung verliert: Eine gegebenenfalls vorhandene Restaktivität wird durch den Inhibitor funktionell neutralisiert. Der klinische Phänotyp wird in dieser Situation primär durch das Vorliegen des Inhibitors bestimmt, was sich typischerweise in einer hohen Blutungsneigung und einem schweren Krankheitsbild äußert.

Zwar stammte ein größerer Anteil der Patienten aus Asien (50,0 %), jedoch waren auch Patienten aus Europa (16,7 %) sowie weiteren Regionen eingeschlossen. Entscheidend ist, dass die wichtigsten Eigenschaften der Erkrankung, wie Blutungsneigung, Gelenkbeteiligung und Therapiebedarf, nicht wesentlich von der regionalen Herkunft der Patienten abhängen, sondern vor allem davon, dass eine Hämophilie vorliegt und ob Inhibitoren vorhanden sind. Darüber hinaus werden überwiegend objektive und standardisierte klinische Endpunkte (z. B. Blutungsereignisse, Zielgelenke) sowie validierte PRO-Endpunkte erhoben, sodass eine Verzerrung durch regionale Unterschiede in der Versorgung oder im Berichtsverhalten unwahrscheinlich ist.

Schließlich dokumentiert die Beobachtungsphase der Studie BASIS die vor Studieneinschluss angewendeten Behandlungsstrategien und ermöglicht damit eine Einordnung der Versorgungssituation der eingeschlossenen Patienten. Die Behandlung erfolgte in spezialisierten Hämophilie-Zentren, so dass davon auszugehen ist, dass die Wahl der Vorbehandlung auf einer fachärztlichen, patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung beruhte und die in der Beobachtungsphase beobachtete Behandlungsstrategie die Versorgungspraxis bei Patienten mit Hämophilie mit Inhibitoren adäquat widerspiegelt.

Insgesamt ist die Studienpopulation damit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext gut übertragbar und liefert eine relevante Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Auf Studienebene umfasst die Bewertung folgende Verzerrungsaspekte:

- zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
- Verblindung der Patienten

- Verblindung der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung und
- sonstige Aspekte

Da es sich bei der für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Marstacimab relevanten Studie BASIS (B7841005) um eine nicht-randomisierte Studie handelt, welche intra-individuell die Therapie mit Marstacimab mit einer Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung vergleicht, war eine Bewertung folgender Verzerrungsaspekte nicht zutreffend:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien) und
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)

Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
BASIS (B7841005)	n.z.	n.z.	Nein	Nein	Ja	Ja
n.z.: nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte Studie mit intra-individuellem Vergleich, in der die Therapie mit Marstacimab mit einer vorausgehenden Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung verglichen wird. Die Behandlungsphasen verliefen nicht parallel, sondern konsekutiv, wobei die verglichenen Behandlungsepisoden sich auf dieselben Patienten beziehen. Dadurch sind zeitinvariante patientenbezogene prognostische Faktoren zwischen den Behandlungsphasen per Design gleich verteilt, sodass eine systematische Verzerrung durch Unterschiede in der Ausgangscharakteristik – ähnlich wie bei einer Randomisierung – nicht zu erwarten ist.

Gleichzeitig sind bei diesem Studiendesign potenzielle Verzerrungsquellen, wie zeitabhängige Effekte, Regression zur Mitte, verändertes Patientenverhalten im Studienverlauf sowie Unterschiede in der Erhebungs- und Dokumentationsintensität zwischen Beobachtungs- und Behandlungsphase, grundsätzlich zu berücksichtigen. Diese Aspekte werden unter den „sonstigen Verzerrungsaspekten“ adressiert.

In der Studie BASIS wurden mehrere methodische Maßnahmen implementiert, um die genannten potenziellen Verzerrungsquellen systematisch zu minimieren. Hierzu zählen insbesondere die prospektive, standardisierte und phasenübergreifend identische Erfassung aller Blutungsereignisse mittels eDiary, die Beschränkung auf eine klinisch schwer betroffene und prognostisch stabile Patientenpopulation sowie umfangreiche präspezifizierte Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse gegenüber zeitabhängigen Effekten, Regression zur Mitte, Dosisanpassungen, Studienabbrüchen und potenziell fehlenden Daten. Diese Maßnahmen sind in Abschnitt 4.4.1 detailliert beschrieben.

Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotenzial der Studie BASIS unter Berücksichtigung der getroffenen methodischen Vorkehrungen als begrenzt eingeschätzt. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird daher – trotz fehlender Randomisierung und Verblindung – für die Bewertung des medizinischen Nutzens als hoch bewertet und einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie hinsichtlich der internen Validität angenähert eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität	Verträglichkeit
	Tod durch jegliche Ursache	Blutungsereignisse	Gesundheitszustand	Körperliche Funktionsfähigkeit	Haem-A-QoL/ Haemo-QoL	UE
BASIS (B7841005)	Ja[a]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

a: Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben

Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;* Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Tod jeglicher Ursache – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	Die Erhebung des Endpunkts Tod jeglicher Ursache in der Nutzendimension Mortalität erfolgte im Rahmen der UE. Die Operationalisierung wird Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dargestellt.
UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tod jeglicher Ursache – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	n.z.	Nein	Ja	Nein	Nein	n.z.
ITT: *Intention to Treat;* n.z.: nicht zutreffend;						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte Studie, welche intra-individuell die Therapie mit Marstacimab mit einer Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung vergleicht. Die Behandlungsgruppen verliefen nicht parallel, sondern konsekutiv und waren in Bezug auf die Patienten identisch.

Bei dem Endpunkt Tod jeglicher Ursache handelt es sich um einen etablierten, klinischen Endpunkt, der objektiv gemessen werden kann und im Rahmen der UE erhoben wurde. Daher ist davon auszugehen, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt hoch ist. Im Rahmen dieser Studien erfolgte die Erfassung und Kategorisierung der UE nach GCP. Die Auswertungen der Daten der sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden in der Studie BASIS anhand des Marstacimab *Safety*-Sets durchgeführt. Dieses umfasst alle Patienten mit Inhibitoren und einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase, die mindestens eine Dosis Marstacimab während der aktiven Behandlungsphase erhalten haben. Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-46: Beobachtungsdauer für Tod jeglicher Ursache im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab		Bedarfsbehandlung	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Tod jeglicher Ursache – Beobachtungsdauer in Tagen				
Inhibitor-Kohorte				
Monat 6	48	204,0 (0,0)	48	213,7 (16,1)
12 Monate	48	373,5 (24,9)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B				
Monat 6	8	204,0 (0,0)	8	209,1 (12,9)
12 Monate	8	376,4 (41,3)	n.z.	n.z.
MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n.z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung				

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache betrug im Rahmen der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab durchschnittlich 204,0 Tage in der Inhibitor-Kohorte und ebenfalls 204,0 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Unter Bedarfsbehandlung betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 213,7 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 209,1 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Im Rahmen der 12-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 373,5 Tage in der Inhibitor-Kohorte und ebenfalls 376,4 Tage für Patienten mit Hämophilie B.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Tod jeglicher Ursache im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
Tod jeglicher Ursache			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
Monat 6	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.
12 Monate	0 (0,0)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
Monat 6	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.
12 Monate	0 (0,0)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[a]:**			**n.b.**
a: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechnet; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Weder unter Marstacimab noch unter Bedarfsbehandlung traten Todesfälle auf.

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

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

4.3.2.3.3.2 Mobidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Blutungsereignisse – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-48: Operationalisierung der Endpunkte zu den Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	Definition Grundlage für die Berechnung der ABR war die Anzahl der behandelten Blutungen während der 6-monatigen Beobachtungsphase (Bedarfsbehandlung) sowie der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab. Die Patienten mussten die relevanten Daten in ein *eDiary* eintragen (u. a. Datum, Typ [spontan oder traumatisch], Ort [Gelenk, Muskel/Weichgewebe, anderer Ort] und Behandlung von Blutungsereignissen). Das Auftreten von Blutungsereignissen wurde mittels der Tagebücher der Patienten sowie den medizinischen Aufzeichnungen erhoben. Bei Notwendigkeit stellten Prüfärzte bzw. qualifizierte beauftragte Personen die Konsistenz zwischen den medizinischen Aufzeichnungen oder Tagebucheinträgen und den Blutungserhebungsbögen (Blutungs-CRF) für UE sicher. Eine Blutung (spontan oder traumatisch) galt als behandelt, wenn sie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Blutung mit einem *Bypassing*-Präparat bzw. Faktorersatztherapie (unabhängig von der Art der Behandlung [Vorbeugung, Prophylaxe oder Notfallmedikation]) behandelt wurde. Trat eine weitere behandelte Blutung an derselben Stelle mehr als 72 Stunden nach Ende der Behandlung der ursprünglichen Blutung (oder an einer anderen Stelle unabhängig von der Zeit des Auftretens) auf, wurde diese als neue behandelte Blutung gewertet. Unbehandelte Blutungen wurde als neue Blutungen gewertet, wenn sie an derselben Stelle und mehr als 48 Stunden nach einer ursprünglichen unbehandelten Stelle oder nach mehr als 72 Stunden nach dem Behandlungsende einer ursprünglichen behandelten Blutung auftraten. Bei einem Auftreten an einer anderen Stelle wurde die Blutung als neue Blutung unabhängig der Zeit des Auftretens gewertet. Ein Zielgelenk war als ein einzelnes großes Gelenk definiert, in welches 3 oder mehr spontane Blutungen innerhalb eines 6-monatigen Zeitraums auftraten. Datenerhebung Die zu erhebenden Daten wurde in ein *eDiary* eingetragen. Für Blutungsereignisse wurden

Studie	Operationalisierung
	folgende Daten erfasst: • Datum • Blutungstyp (spontan, traumatisch) • Ort der Blutung (Gelenk, Weichgewebe/Muskel, anderer Ort) • Behandlung der Blutungsepisoden (ja, nein) Falls kein *eDiar*y verfügbar war, wurde ein Papiertagebuch verwendet. <u>Datenanalyse</u> Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2025. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Blutungsendpunkte betrachtet: Blutungen (ABR): • Behandelte Blutungen Weitere: • Patienten ohne Zielgelenke • Patienten ohne Blutungen Bei Teilnehmern mit unvollständigen Daten für den Analysezeitraum, werden alle verfügbaren Daten während des Analysezeitraums annualisiert und als solche zusammengefasst. Die ABR wurde für jeden Teilnehmer wie folgt berechnet: $\text{ABR} = \frac{(\text{Anzahl Blutungen in der Studie während des angegebenen Zeitraums}) \times 365{,}25}{\text{Tage in der jeweiligen Studienphase}}$ Dabei werden stets die Gesamtblutungen (behandelt und unbehandelt) zugrunde gelegt, sofern nicht anders spezifiziert. Für Patienten, die eine Studienphase nicht beendeten, endeten die Tage in der jeweiligen Studienphase zum Zeitpunkt der letzten Dosis +6 Tage. Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen und invasiven (diagnostischen) Prozeduren wurden nicht als Blutungen gewertet. Blutungen während einer *Rescue*-Therapie in Form von *Bypassing*-Präparaten werden in die Berechnung der ABR eingeschlossen. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung wird die *Rate Ratio* für die ABR behandelter Blutungen und Responderanalysen für den Anteil der Patienten ohne Zielgelenke und den Anteil der Patienten ohne Blutungen zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab dargestellt. *Maßgebliche Analysen anhand der mITT-Population* Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl an Patienten mit Hämophilie B (N = 8) in der Sudie BASIS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Studienergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation (Inhibitor-Kohorte) dargestellt, um eine stabile und aussagekräftige statistische Bewertung zu gewährleisten. Zur Absicherung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Hämophilie B wurde ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) durchgeführt und ein *p*-Wert des Interaktionstests berechnet. Diese Analysen dienen zur Überprüfung, ob Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen den Krankheitstypen vorliegen. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie B werden ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie A können Anhang 4-G entnommen werden. Für die Endpunkte zu den ABR wird jeweils die Anzahl an Ereignissen (MW [SD]) pro Studienphase angegeben. Die Auswertung der Endpunkte zu den ABR erfolgte außerdem mittels eines generalisierten, linearen Modells mit negativer Binomialverteilung und

Studie	Operationalisierung
	log-Link-Funktion. Zur Berücksichtigung unterschiedlicher individueller Beobachtungszeiten wurde die logarithmierte Beobachtungsdauer (in Tagen) als *Offset* in das Modell aufgenommen. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Der Behandlungseffekt wurde als Ratenverhältnis (*Rate Ratio*) mit 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert auf Basis der mittels eines generalisierten linearen Modells geschätzten ABR berechnet und angegeben. Die Berechnung des *p*-Werts des Interaktionstests für die Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Inhibitor-Kohorte auf Patienten mit Hämophilie B basierte auf dem gleichen Modell mit Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) und Interaktion zwischen Krankheitstyp und Behandlung als zusätzliche Faktoren. Des Weiteren werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten ohne Zielgelenke und ohne Blutungen dargestellt. Der Behandlungseffekt wird durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Zusätzlich werden das OR und die RD mit dem jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Zur Schätzung des RR wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit *log-Link*-Funktion unter Verwendung robuster Standardfehler eingesetzt. Zur Schätzung des OR wurde ein logistisches Regressionsmodell mit *Logit-Link*-Funktion verwendet. Zusätzlich wurde zur Schätzung der RD ein generalisiertes lineares Modell mit Binomialverteilung und Identitäts-*Link* eingesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Berechnung des *p*-Werts des Interaktionstests basierte auf dem gleichen Modell mit Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) und Interaktion zwischen Krankheitstyp und Behandlung als zusätzliche Faktoren. Ergänzend werden die Ergebnisse für den Anteil der Patienten ohne Zielgelenke und ohne Blutungen zu Monat 12 unter der aktiven Behandlungsphase deskriptiv dargestellt.
ABR: Annualisierte Blutungsrate; CRF: *Case Report Form*; *eDiary*: elektronisches Tagebuch; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; mITT: *modified Intention to Treat;* OR: *Odds Ratio;* RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zu den Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	n.z.	Nein	Ja	Nein	Nein	n.z.
ITT: *Intention to Treat;* n.z.: nicht zutreffend						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte Studie, welche intra-individuell die Therapie mit Marstacimab mit einer Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung vergleicht. Die Behandlungsgruppen verliefen nicht parallel, sondern konsekutiv und waren in Bezug auf die Patienten identisch.

Bei den Endpunkten zu den Blutungsereignissen handelt es sich um etablierte klinische Endpunkte, die objektiv gemessen werden können. Daher ist davon auszugehen, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse für diese Endpunkte hoch ist. Die Analysen der Blutungsereignisse basieren auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (53). Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Die Endpunkte zu den Blutungsereignissen wurden in der Studie BASIS anhand des mITT-*Analysis*-Sets ausgewertet, d. h. es werden nicht alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen werden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten haben, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Routineprophylaxe zu erwarten. Es ergibt sich, dass die Endpunkte zu den Blutungsereignisse geeignet sind, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Beobachtungsdauer der Blutungen (ABR) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab		Bedarfsbehandlung	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Blutungen (ABR) – Beobachtungsdauer in Tagen				
Inhibitor-Kohorte				
6 Monate	n.z.	n.z.	48	180,6 (13,4)
12 Monate	48	345,5 (44,5)	n.z.	n.z.
Ergänzend: Patienten mit Hämophilie B				
6 Monate	n.z.	n.z.	8	171,1 (20,7)
12 Monate	8	342,0 (55,9)	n.z.	n.z.
ABR: Annualisierte Blutungsrate; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n.z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung				

Die Beobachtungsdauer der Blutungen (ABR) betrug im Rahmen der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase unter Marstacimab durchschnittlich 345,5 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 342,0 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Unter Bedarfsbehandlung betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 180,6 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 171,1 Tage für Patienten mit Hämophilie B.

Tabelle 4-51: Beobachtungsdauer der Patienten ohne Zielgelenke und ohne Blutungen im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-Analysis-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab		Bedarfsbehandlung	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Patienten ohne Zielgelenke und Patienten ohne Blutungen – Beobachtungsdauer in Tagen				
Inhibitor-Kohorte				
6 Monate	48	182,8 (0,8)	48	180,6 (13,4)
12 Monate	48	345,5 (44,5)	n.z.	n.z.
Ergänzend: Patienten mit Hämophilie B				
6 Monate	8	183,0 (0,0)	8	171,1 (20,7)
12 Monate	8	342,0 (55,9)	n.z.	n.z.
MW: Mittelwert; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n.z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung				

Die Beobachtungsdauer der Patienten ohne Zielgelenke und Patienten ohne Blutungen betrug im Rahmen der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab durchschnittlich 182,8 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 183,0 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Unter Bedarfsbehandlung betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 180,6 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 171,1 Tage für Patienten mit Hämophilie B.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Blutungen (ABR) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**Marstacimab**	**Bedarfsbehandlung**	**Behandlungseffekt *Rate Ratio* [95 %-KI] *p*-Wert**
ABR für behandelte Blutungen			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
MW (SD) Blutungen	1,46 (2,70)	19,81 (14,39)	0,07 [0,04; 0,12] < 0,0001
ABR [95 %-KI]	1,39 [0,85; 2,29]	19,78 [16,12; 24,27]	
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
MW (SD) Blutungen	3,40 (5,20)	23,89 (10,94)	0,13 [0,05; 0,36] 0,0097
ABR [95 %-KI]	3,20 [1,21; 8,46]	23,93 [17,74; 32,28]	
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[a]:**			**0,2542**

a: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B)

ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; mITT: *modified Intention to Treat*; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; SD: Standardabweichung

Die Auswertung der ABR für behandelte Blutungen ergab einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Marstacimab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Während der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab traten in der Inhibitor-Kohorte durchschnittlich 1,46 behandelte Blutungen (Standardabweichung [SD]: 2,70) auf, verglichen mit 19,81 Blutungen (SD: 1,78) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung. Die ABR lag bei 1,39 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,85; 2,29]) für Marstacimab und bei 19,78 (95 %-KI: [16,12; 24,27]) für die Bedarfsbehandlung. Der auf der ABR basierende Behandlungseffekt ist statistisch signifikant (*Rate Ratio*: 0,07; 95 %-KI: [0,04; 0,12]; p < 0,0001).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analyse für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,2542). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die durchgeführten präspezifizierten Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt der ABR behandelter Blutungen bestätigen die Robustheit der dargestellten Ergebnisse (siehe Anhang 4-G). Über verschiedene alternative Annahmen hinweg, darunter Analysen zum Ausschluss möglicher *Carry-over*-Effekte, zur Kontrolle saisonaler Effekte, zum Umgang mit Dosisanpassungen sowie zu potenziell fehlenden Blutungsdaten oder Studienabbrüchen, blieb der Behandlungseffekt von Marstacimab gegenüber der Bedarfsbehandlung konsistent. Die in diesen Sensitivitätsanalysen geschätzten *Rate Ratios* lagen durchgehend in einem mit der maßgebliche Analyse vergleichbaren Bereich zwischen 0,048 und 0,075.

Konkret ergaben Analysen zum Ausschluss eines möglichen *Carry-over*-Effekts (Ausschluss der ersten 4 Wochen der aktiven Behandlungsphase) eine Rate Ratio von 0,065 95%-KI [0;04; 0,11], während bei Restriktion auf kalendarisch vergleichbare Zeiträume zur Kontrolle saisonaler Effekte eine Rate Ratio von 0,048 95%-KI [0,26; 0,09] beobachtet wurde. Auch unter alternativen Annahmen zum Umgang mit Dosissteigerungen (Einbezug bzw. konservative Imputation nach Dosisanpassung) blieben die Effektschätzer stabil (Rate Ratios 0,075 95%-KI [0,05; 0,12] bzw. 0,075 95%-KI [0,04; 0,13]).

Tipping-Point-Analysen zeigten zudem, dass die Überlegenheit von Marstacimab erst bei extremen und klinisch nicht plausiblen Annahmen aufgehoben würde (Annahme einer 14-fach erhöhten Blutungsrate nach Dosissteigerung bzw. einer 196-fach erhöhten Blutungsrate nach Studienabbruch oder Dosierungslücken). Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse, dass der signifikante Behandlungseffekt gegenüber der Bedarfsbehandlung nicht sensitiv gegenüber design- oder annahmenbedingten Verzerrungen ist.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Patienten ohne Zielgelenke und ohne Blutungen im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**Marstacimab n (%)**	**Bedarfsbehandlung n (%)**	**Behandlungseffekt [b] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert**
Patienten ohne Zielgelenke			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
6 Monate	47 (97,9)	27 (56,3)	1,74 [1,36; 2,23]; < 0,0001 36,56 [5,11; 261,72]; 0,0003 41,7 [27,7; 55,6]; < 0,0001
12 Monate	43 (95,6)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
6 Monate	7 (87,5)	3 (37,5)	2,33 [0,99; 5,49]; 0,0522 11,67 [1,34; 101,57]; 0,0261 50,0 [15,4; 84,6]; 0,0047
12 Monate	6 (85,7)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[a]:**			**0,5796**

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [b] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
Patienten ohne Zielgelenke			
Patienten ohne Blutungen			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
6 Monate	26 (54,2)	1 (2,1)	26,00 [3,80; 177,68]; 0,0009 55,55 [7,62; 404,68]; < 0,0001 52,1 [38,0; 66,2]; < ,0001
12 Monate	15 (33,3)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
6 Monate	5 (62,5)	0 (0,0)	6,00 [0,72; 49,84]; 0,0971 21,00 [0,72; 609,25]; 0,0764 62,5 [14,3; 110,7]; 0,0111
12 Monate	2 (28,6)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[a]:**			**0,7377**

a: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B)

b: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab.

KI: Konfidenzintervall; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio;* RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Auswertung der Patienten ohne Zielgelenke ergab einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Marstacimab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab keine Zielgelenke zeigten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 47 (97,9 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Bedarfsbehandlung waren 27 Patienten (56,3 %) frei von Zielgelenken (RR: 1,74; 95 %-KI: [1,36; 2,23], p < 0,0001).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analysen für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,5796). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die Anzahl an Patienten, die während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab keine Zielgelenke zeigten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 43 (95,6 %) und für Patienten mit Hämophilie B bei 6 (85,7 %).

Die Auswertung der Patienten ohne Blutungen ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Marstacimab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab keine

Blutungen zeigten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 26 (54,2 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Bedarfsbehandlung war 1 Patient (2,1 %) frei von Blutungen (RR: 26,00; 95 %-KI: [3,80; 177,68], p = 0,0009).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analysen für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,7377). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die Anzahl an Patienten, die während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab keine Blutungen zeigten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 15 (33,3 %) und für Patienten mit Hämophilie B bei 2 (28,6 %).

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

4.3.2.3.3.2.2 Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Operationalisierung der Endpunkte zum Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	**EQ-5D VAS** Definition Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes, generisches Instrument. Dieses besteht aus 2 Komponenten: Der 1. Teil des Fragebogens dient der Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten in 5 verschiedenen Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit); der 2. Teil des Fragebogens besteht aus einer VAS, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) einschätzen. Datenerhebung Die EQ-5D VAS wurde zu *Baseline* der Beobachtungsphase erhoben, sowie eine Woche vor Beginn der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab. Im weiteren Verlauf der aktiven Behandlungsphase wurde die EQ-5D VAS zu Tag 0, 60, 120, 180, 240 und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welcher in jedem Zentrum zur Verfügung stand. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden Responderanalysen der EQ-5D VAS zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab dargestellt. Datenanalyse Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2025. *Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population* Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl an Patienten mit Hämophilie B (N = 8) in der Sudie BASIS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Studienergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation (Inhibitor-Kohorte) dargestellt, um eine stabile und aussagekräftige statistische Bewertung zu gewährleisten. Zur Absicherung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Hämophilie B wurde ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) durchgeführt und ein *p*-Wert des Interaktionstests berechnet. Diese Analysen dienen zur Überprüfung, ob Hinweise auf relevante, unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen den Krankheitstypen vorliegen. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie B werden ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie A können Anhang 4-G entnommen werden. Für die EQ-5D VAS wird der Behandlungseffekt durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Zusätzlich werden das OR und die RD mit dem jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Weiterhin werden ebenfalls die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern angegeben, wobei die MID bei einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenbreite) zu *Baseline* lag. Zur Schätzung des RR wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit *log-Link*-Funktion unter Verwendung robuster Standardfehler eingesetzt. Zur Schätzung des OR wurde ein logistisches Regressionsmodell mit *Logit-Link*-Funktion verwendet. Zusätzlich wurde zur Schätzung der RD ein generalisiertes lineares Modell mit Binomialverteilung und Identitäts-*Link* eingesetzt. Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt. Die Berechnung des *p*-Werts des Interaktionstests basiert auf dem gleichen Modell mit Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) und Interaktion zwischen Krankheitstyp und Behandlung als zusätzliche Faktoren. Ergänzend werden die Ergebnisse für die EQ-5D VAS zu Monat 12 unter der aktiven Behandlungsphase deskriptiv dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Supportive Analysen Supportiv erfolgten stetige Analysen für die EQ-5D VAS anhand eines exakten Wilcoxon-*Signed-Rank-Test*. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch einen Hodges-Lehmann-Schätzer mit 95 %-KI und *p*-Wert quantifiziert, außerdem wird die Veränderung zu Baseline dargestellt. Die supportiven Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt. **PGIC-H** Definition Die PGIC-H misst mittels eines einzelnen *Items* den Gesamteindruck der Veränderung im Leben von Hämophilie-Patienten während der 2 verschiedenen Studienphasen der Studie BASIS. Bei der Antwortskala handelt es sich um eine 7-stufige kategoriale Antwortskala, die symmetrisch um den Wert „keine Veränderung“ (Wert 4) aufgebaut ist, mit jeweils 3 Stufen für Verbesserungen (Werte 1-3) bzw. Verschlechterungen (Werte 5-7). Datenerhebung Die PGIC-H wurde eine Woche vor Beginn der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab erhoben. Im weiteren Verlauf der aktiven Behandlungsphase wurde der PGIC-H zu Tag 60, 120, 180, 240 und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welcher in jedem Zentrum zur Verfügung stand. Für die vorliegenden Analysen zur Nutzenbewertung werden Responderanalysen der PGIC-H zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab dargestellt, die Werte sind dabei in Bezug auf den Ausgangszustand zu interpretieren. Datenanalyse Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2025. *Maßgebliche Analyse anhand der mITT-Population* Die Analysen für die PGIC-H erfolgten analog zur EQ-5D VAS. Als Responder wurden diejenigen Patienten gewertet, die eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber *Baseline* zeigten. Ergänzend werden die Ergebnisse für die PGIC-H zu Monat 12 unter der aktiven Behandlungsphase deskriptiv dargestellt. *Supportive Analysen* Die supportiven Analysen für die PGIC-H erfolgten analog zur EQ-5D VAS. Die supportiven Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

EuroQoL: *European Quality of Life;* EQ-5D: *European Quality of Life-5 Dimensions*;
EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; KI: Konfidenzintervall;
MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; MID: Minimale bedeutsame Differenz; mITT: *modified Intention to Treat;* OR: *Odds Ratio*; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia;*
RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zum Gesundheitszustand– weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	n.z.	Nein	Ja	Nein	Nein	n.z.
ITT: *Intention to Treat;* n.z.: nicht zutreffend						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte Studie, welche intra-individuell die Therapie mit Marstacimab mit einer Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung vergleicht. Die Behandlungsgruppen verliefen nicht parallel, sondern konsekutiv und waren in Bezug auf die Patienten identisch.

Die Erhebung der PRO-Endpunkte EQ-5D VAS und PGIC-H erfolgte mit Kenntnis der Behandlung, daher ist eine objektive Bewertung der Endpunkte ausgeschlossen. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. An Tag 180 bzw. Tag 360 betrug die Rücklaufquote jeweils ≥ 90 % in beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-57 und Tabelle 4-59). Die Analysen für diese Endpunkte basieren auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (53). Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Die Endpunkte wurden in der Studie BASIS anhand des mITT-*Analysis*-Sets ausgewertet, d. h. es werden nicht alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen werden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten haben, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Routineprophylaxe zu erwarten. Es ergibt sich, dass diese Endpunkte geeignet sind, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zum Gesundheitszustand im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab		Bedarfsbehandlung	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
EQ-5D VAS – Beobachtungsdauer in Tagen				
Inhibitor-Kohorte				
6 Monat	48	177,0 (18,1)	48	169,1 (53,1)
12 Monate	48	359,0 (21,4)	n.z.	n.z.
Ergänzend: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)				
6 Monat	8	164,9 (28,1)	8	158,3 (64,2)
12 Monate	8	365,9 (23,4)	n.z.	n.z.
PGIC-H – Beobachtungsdauer in Tagen				
Inhibitor-Kohorte				
6 Monat	48	178,4 (16,1)	48	184,3 (14,8)
12 Monate	48	359,0 (21,4)	n.z.	n.z.
Ergänzend: Patienten mit Hämophilie B				
6 Monat	8	173,6 (22,4)	8	180,7 (10,1)
12 Monate	8	365,9 (23,4)	n.z.	n.z.

EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n.z.: nicht zutreffend; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia*; SD: Standardabweichung

Die Beobachtungsdauer für die EQ-5D VAS betrug im Rahmen der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab durchschnittlich 177,0 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 164,9 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Unter Bedarfsbehandlung betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 169,1 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 158,3 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Im Rahmen der 12-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 359,0 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 365,9 Tage für Patienten mit Hämophilie B.

Die Beobachtungsdauer für die PGIC-H betrug im Rahmen der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab durchschnittlich 178,4 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 173,6 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Unter Bedarfsbehandlung betrug die

Beobachtungsdauer durchschnittlich 184,3 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 180,7 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Im Rahmen der 12-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 359,0 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 365,9 Tage für Patienten mit Hämophilie B.

EQ-5D-VAS

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

EQ-5D VAS	**Marstacimab Patienten mit Erhebung/N (%)**	**Bedarfsbehandlung Patienten mit Erhebung/N (%)**
Inhibitor-Kohorte		
Baseline	48 / 48 (100,0)	48 / 48 (100,0)
Tag 60	38 / 48 (79,2)	-
Tag 120	47 / 48 (97,9)	-
Tag 180	44 / 48 (91,7)	44 / 48 (91,7)
Tag 240	47 / 48 (97,9)	-
Tag 360	47 / 48 (97,9)	-

EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten

Tabelle 4-58: Ergebnisse für EQ-5D VAS im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [c] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert[a]			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
6 Monate	17,0 (35,4)	10,6 (22,1)	1,61 [0,83; 3,09]; 0,1563 1,94 [0,79; 4,77]; 0,1503 13,3 [-4,5; 31,1]; 0,1424
12 Monate	19,3 (40,2)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
6 Monate	4,0 (50,0)	1,1 (13,8)	3,73 [0,42; 33,49]; 0,2394 6,43 [0,34; 122,12]; 0,2152 36,3 [-13,6; 86,1]; 0,1545
12 Monate	3,0 (37,5)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[b]:**			**0,3676**

a: Fehlende Werte wurden mittels MI unter einer MAR-Annahme ersetzt.

b: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B)

c: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab.

EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale;* KI: Konfidenzintervall; MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Auswertung der EQ-5D VAS ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung. Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 17,0 (35,4 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Bedarfsbehandlung zeigten 10,6 Patienten (22,1 %) eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (RR: 1,61; 95 %-KI: [0,83; 3,09]; p = 0,1563).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analyse für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,3676). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die Anzahl an Patienten, die während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 19,3 (40,2 %) und für Patienten mit Hämophilie B bei 3,0 (37,5 %).

PGIC-H

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für PGIC-H im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

PGIC-H	**Marstacimab Patienten mit Erhebung / N (%)**	**Bedarfsbehandlung Patienten mit Erhebung / N (%)**
Inhibitor-Kohorte		
Baseline	-	-
Tag 60	38 / 48 (79,2)	-
Tag 120	47 / 48 (97,9)	-
Tag 180	45 / 48 (93,8)	43 / 48 (89,6)
Tag 240	47 / 48 (97,9)	-
Tag 360	47 / 48 (97,9)	-
mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia*		

Tabelle 4-60: Ergebnisse für PGIC-H im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [c] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
PGIC-H: Verbesserung um ≥ 1 Punkt[a]			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
6 Monate	47,0 (97,9)	26,0 (54,2)	1,81 [1,38; 2,38]; < 0,0001 39,76 [5,48; 288,54]; 0,0003 43,8 [28,9; 58,6]; < 0,0001
12 Monate	47,0 (97,9)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
6 Monate	8,0 (100,0)	2,5 (31,3)	4,95 [0,89; 27,38]; 0,0667 32,08 [2,12; 484,92]; 0,0124 68,8 [34,1; 103,4]; 0,0001
12 Monate	8,0 (100,0)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[b]:**			**0,9256**

a: Fehlende Werte wurden mittels MI unter einer MAR-Annahme ersetzt.

b: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B)

c: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab.KI: Konfidenzintervall; MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio*; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia;* RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Auswertung der PGIC-H ergab einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Marstacimab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 47,0 (97,9 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Bedarfsbehandlung zeigten 26,0 Patienten (54,2 %) eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert (RR: 1,81; 95 %-KI: [1,38; 2,38]; p < 0,0001).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind weitestgehend konsistent mit den Ergebnissen der Analyse für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0.9256). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die Anzahl an Patienten, die während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 47,0 (97,9 %) und für Patienten mit Hämophilie B bei 8,0 (100,0 %).

4.3.2.3.3.2.3 Körperliche Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-61: Operationalisierung der Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS (B7841005)	Definition Die HAL und pedHAL sind spezifische Messinstrumente, die den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei erwachsenen (≥ 17 Jahre; HAL) und jugendlichen (12-17 Jahre; pedHAL) Patienten mit Hämophilie messen. Die HAL besteht insgesamt aus 42 *Items* untergliedert in 7 Domänen: Liegen / Sitzen / Knien / Stehen (8 *Items*); Funktion der Beine (9 *Items*); Funktion der Arme (4 *Items*); Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel (3 *Items*); Eigenversorgung (5 *Items*); Tätigkeiten im Haushalt (6 *Items*) und Freizeitaktivitäten und Sport (7 *Items*). Ziel der Fragen ist zu erfassen, wie leicht die Aktivitäten dem Patienten fallen bzw. ob der Patient aufgrund seiner Hämophilie-Erkrankung Schwierigkeiten bei der Ausführung dieser Aktivitäten hat. Berechnet werden können ein Gesamtscore, individuelle Domänen-*Scores* sowie ein Dreikomponenten-*Score.* Für den Dreikomponenten-*Score* werden *Items* aus 5 der 7 Domänen verwendet, die die folgenden 3 Komponenten beinhalten: obere Extremitäten, einfache Aktivitäten der unteren Extremitäten und komplexe Aktivitäten der unteren Extremitäten. Höhere Werte bedeuten weniger funktionelle Einschränkungen bei der Ausführung von Aufgaben. Jede Domäne bzw. jede Komponente oder die Gesamtauswertung muss eine Mindestanzahl gültiger Antworten aufweisen, ansonsten wurde die Bewertung auf „fehlend“ gesetzt. Die pedHAL misst die Auswirkungen von Hämophilie auf das Funktionsniveau von Kindern und Jugendlichen in den folgenden 7 Domänen mit insgesamt 53 Items: Liegen / Sitzen / Knien / Stehen (10 *Items*); Funktion der Beine (11 *Items*); Funktion der Arme (6 *Items*); Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel (3 *Items*); Eigenversorgung (9 *Items*); Tätigkeiten im Haushalt (3 *Items*) und Freizeitaktivitäten und Sport (11 *Items*). Es können Domänen-*Scores* sowie ein Gesamtscore gebildet werden. Datenerhebung Die HAL/pedHAL wurde zu *Baseline* der Beobachtungsphase erhoben sowie eine Woche vor Beginn der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab. Im weiteren Verlauf der aktiven Behandlungsphase wurde die HAL/pedHAL zu Tag 0, 60, 120, 180, 240 und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welcher in jedem Zentrum zur Verfügung stand. Datenanalyse Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2025. Antworten werden auf einer 6-stufigen Likert-Skala, die von „unmöglich“ bis „niemals ein Problem“ reicht, angegeben, wobei mehrere *Items* in der HAL und alle *Items* in der pedHAL die Option „trifft nicht zu“ enthalten. Die Domänen-, Dreikomponenten- (HAL) und Gesamt-*Scores* werden mittels folgender Formel zu einer Skala von 0-100 transformiert: Normalisierter *Score* = $\frac{\text{Summe gültiger } Items - \text{Anzahl gültiger } Items}{5*(Anzahl\ gültiger\ Items)} \times 100$

Studie	Operationalisierung
	Höhere Werte weisen auf einen besseren Funktionsstatus hin. Die Werte werden nur berichtet, wenn die jeweils minimal notwendige Anzahl an gültigen *Items* erreicht wurde. Andernfalls wurde der *Score* als fehlend betrachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Responderanalysen der HAL/pedHAL (Gesamtscore) zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab dargestellt. *Maßgebliche Analyse anhand des mITT-Analysis-Sets* Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl an Patienten mit Hämophilie B (N = 8) in der Sudie BASIS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Studienergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation (Inhibitor-Kohorte) dargestellt, um eine stabile und aussagekräftige statistische Bewertung zu gewährleisten. Zur Absicherung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Hämophilie B wurde ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) durchgeführt und ein *p*-Wert des Interaktionstests berechnet. Diese Analysen dienen zur Überprüfung, ob Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen den Krankheitstypen vorliegen. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie B werden ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie A können Anhang 4-G entnommen werden. Für die HAL/pedHAL wird der Behandlungseffekt durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Zusätzlich werden das OR und die RD mit dem jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Weiterhin werden ebenfalls die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern angegeben, wobei die MID bei einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenbreite) zu *Baseline* lag. Zur Schätzung des RR wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit *log-Link*-Funktion unter Verwendung robuster Standardfehler eingesetzt. Zur Schätzung des OR wurde ein logistisches Regressionsmodell mit *Logit-Link*-Funktion verwendet. Zusätzlich wurde zur Schätzung der RD ein generalisiertes lineares Modell mit Binomialverteilung und Identitäts-*Link* eingesetzt. Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt. Die Berechnung des *p*-Werts des Interaktionstests basiert auf dem gleichen Modell mit Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) und Interaktion zwischen Krankheitstyp und Behandlung als zusätzliche Faktoren. Ergänzend werden die Ergebnisse für die HAL/pedHAL (Gesamtscore) zu Monat 12 unter der aktiven Behandlungsphase deskriptiv dargestellt. Zusätzlich zum Gesamtscore werden die Ergebnisse der einzelnen Domänen der HAL/pedHAL zur Unterstützung der Interpretation ergänzend im Anhang 4-G dargestellt. *Supportive Analysen* Supportiv erfolgten stetige Analysen für die HAL/pedHAL anhand eines exakten Wilcoxon-*Signed-Rank-Test*. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch einen Hodges-Lehmann-Schätzer mit 95 %-KI und *p*-Wert quantifiziert, außerdem wird die Veränderung zu Baseline dargestellt. Die supportiven Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

HAL: *Haemophilia Activities List, Version 2*; KI: Konfidenzintervall; MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; MID: Minimale bedeutsame Differenz; mITT: *modified Intention to Treat*; OR: *Odds Ratio;* pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List;* RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	n.z.	Nein	Ja	Nein	Nein	n.z.
ITT: *Intention to Treat;* n.z.: nicht zutreffend						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte Studie, welche intra-individuell die Therapie mit Marstacimab mit einer Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung vergleicht. Die Behandlungsgruppen verliefen nicht parallel, sondern konsekutiv und waren in Bezug auf die Patienten identisch.

Die Erhebung der PRO-Endpunkte HAL und pedHAL erfolgte mit Kenntnis der Behandlung, daher ist eine objektive Bewertung der Endpunkte ausgeschlossen. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. An Tag 180 bzw. Tag 360 betrug die Rücklaufquote jeweils ≥ 80 % in beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-64 und Tabelle 4-66). Die Analysen für diese Endpunkte basieren auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (53). Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Die Endpunkte wurden in der Studie BASIS anhand des mITT-*Analysis*-Sets ausgewertet. Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen wurden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten hatten, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Bedarfsbehandlung zu erwarten. Es ergibt sich, dass diese Endpunkte geeignet sind, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-63: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab		Bedarfsbehandlung	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
HAL/pedHAL - Beobachtungsdauer in Tagen				
Inhibitor-Kohorte				
6 Monate	48	178,4 (16,1)	47	172,7 (47,5)
12 Monate	48	355.9 (35.1)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B				
6 Monate	8	173,6 (22,4)	7	180,7 (10,1)
12 Monate	8	337.6 (65.4)	n.z.	n.z.

HAL: *Haemophilia Activities List, Version 2*; mITT: *modified Intention to Treat*; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n.z.: nicht zutreffend; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List*; SD: Standardabweichung

Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur körperlichen Funktionsfähigkeit betrug im Rahmen der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab durchschnittlich 178,4 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 173,6 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Unter Bedarfsbehandlung betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 172,7 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 180,7 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Im Rahmen der 12-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 355,9 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 337,6 Tage für Patienten mit Hämophilie B.

HAL

Tabelle 4-64: Rücklaufquoten für HAL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

HAL (Gesamtscore)	Marstacimab Patienten mit Erhebung / N (%)	Bedarfsbehandlung Patienten mit Erhebung / N (%)
Inhibitor-Kohorte		
Baseline	35 / 35 (100,0)	34 / 35 (97,1)
Tag 60	26 / 35 (74,3)	-
Tag 120	34 / 35 (97,1)	-
Tag 180	33 / 35 (94,3)	32 / 35 (91,4)
Tag 240	34 / 35 (97,1)	-
Tag 360	34 / 35 (97,1)	-
HAL: *Haemophilia Activities List*, *Version 2;* mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten		

Tabelle 4-65: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [c] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
HAL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert[a]			
Inhibitor-Kohorte (N = 35)			
6 Monate	12,0 (34,3)	5,9 (16,9)	2,05 [0,83; 5,06]; 0,1200 2,59 [0,81; 8,31]; 0,1093 17,4 [-2,9; 37,8]; 0,0935
12 Monate	9,3 (26,6)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 5)			
6 Monate	3,0 (60,0)	0,6 (12,0)	3,37 [0,42; 26,90]; 0,2524 8,88 [0,29; 270,70]; 0,2100 48,0 [-16,4; 112,4]; 0,1440
12 Monate	3,0 (60,0)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[b]:**			**0,4186**

a: Fehlende Werte wurden mittels MI unter einer MAR-Annahme ersetzt.

b: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B)

c: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab.

HAL: *Haemophilia Activities List*, *Version 2*; KI: Konfidenzintervall; MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Auswertung der HAL ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung. Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 12,0 (34,3 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Bedarfsbehandlung zeigten 5,9 Patienten (16,9 %) eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (RR: 2,05; 95 %-KI: [0,83; 5,06]; p = 0,1200).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analyse für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,4186). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die Anzahl an Patienten, die während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 9,3 (26,6%) und für Patienten mit Hämophilie B bei 3,0 (60,0%).

Zusätzlich zu dem Gesamtscore werden die Ergebnisse der einzelnen Domänen der HAL zur Unterstützung der Interpretation ergänzend im Anhang 4-G dargestellt. Für die HAL zeigten sich unter Marstacimab statistisch signifikante Verbesserungen in den Domänen Funktionen der Beine, Selbstversorgung, Aktivitäten der oberen Extremitäten, Aktivitäten der unteren Extremitäten sowie Haushaltstätigkeiten. In den weiteren Domänen zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der aktiven Behandlung mit Marstacimab und der Beobachtungsphase.

pedHAL

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für pedHAL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

pedHAL (Gesamtscore)	Marstacimab Patienten mit Erhebung / N (%)	Bedarfsbehandlung Patienten mit Erhebung / N (%)
Inhibitor-Kohorte		
Baseline	11 / 13 (84,6)	12 / 13 (92,3)
Tag 60	11 / 13 (84,6)	-
Tag 120	12 / 13 (92,3)	-
Tag 180	11 / 13 (84,6)	12 / 13 (92,3)
Tag 240	11 / 13 (84,6)	-
Tag 360	11 / 13 (84,6)	-
mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List*		

Tabelle 4-67: Ergebnisse für HAL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [c] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
pedHAL: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert[a]			
Inhibitor-Kohorte (N = 13)			
6 Monate	6,7 (51,5)	2,2 (16,9)	3,06 [0,62; 15,04]; 0,1682 5,30 [0,54; 52,14]; 0,1525 34,6 [-8,8; 78,1]; 0,1178
12 Monate	7.6 (58,5)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 3)			
6 Monate	2,3 (76,7)	0,2 (6,7)	1,74 [0,22; 13,89]; 0,5998 3,03 [0,08; 118,53]; 0,5517 26,7 [-55,9; 109,2]; 0,5245
12 Monate	2.3 (76,7)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[b]:**			**0,9875**

a: Fehlende Werte wurden mittels MI unter einer MAR-Annahme ersetzt.

b: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B)

c: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab.

KI: Konfidenzintervall; MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List*

Die Auswertung der pedHAL ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung. Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 6,7 (51,5 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Bedarfsbehandlung zeigten 2,2 Patienten (16,9 %) eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (RR: 3,06; 95 %-KI: [0,62; 15,04]; p = 0,1682.

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analyse für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,9875). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die Anzahl an Patienten, die während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 7,6 (58,5 %) und für Patienten mit Hämophilie B bei 2,3 (76,7 %).

Zusätzlich zum Gesamtscore werden die Ergebnisse der einzelnen Domänen der pedHAL zur Unterstützung der Interpretation im Anhang 4-G dargestellt. Für die pedHAL zeigten sich in allen untersuchten Domänen keine relevanten Unterschiede zwischen der aktiven Behandlung mit Marstacimab und der Beobachtungsphase.

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

4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-68: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Studie	Operationalisierung
	und zum Studienende zu Tag 360 erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels eines Tablet-Computers, welcher in jedem Zentrum zur Verfügung stand. Datenanalyse Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2025. Die Bewertungsmethode ist identisch für den Haem-A-QoL und Haemo-QoL. Antworten werden auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die von „niemals“ bis „immer“ reicht, angegeben, wobei mehrere *Items* im Haem-A-QoL die Option „trifft nicht zu“ enthalten. Es werden Domänen-*Scores* gebildet und diese wiederum zu einem Gesamtscore zusammengefasst wobei zu einer Skala von 0-100 transformiert wird (43). $\text{Gesamtscore} = \frac{\text{Rohwert} - \text{minimal möglicher Rohwert}}{\text{maximal möglicher Rohwert} - \text{minimal möglicher Rohwert}} \times 100$ Der Gesamtscore stellt die durchschnittliche Antwort auf gültigen *Items* dar, sofern die für die Skala minimal notwendige Anzahl an gültigen *Items* (56) erreicht wurde. Andernfalls wurde die TSS als fehlend betrachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Responderanalysen der Haem-A-QoL/Haemo-QoL (Gesamtscore) zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab dargestellt. *Maßgebliche Analyse anhand des mITT-Analysis-Sets* Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl an Patienten mit Hämophilie B (N = 8) in der Sudie BASIS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Studienergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation (Inhibitor-Kohorte) dargestellt, um eine stabile und aussagekräftige statistische Bewertung zu gewährleisten. Zur Absicherung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Hämophilie B wurde ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) durchgeführt und ein *p*-Wert des Interaktionstests berechnet. Diese Analysen dienen zur Überprüfung, ob Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen den Krankheitstypen vorliegen. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie B werden ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie A können Anhang 4-G entnommen werden. Für den Haem-A-QoL/Haemo-QoL wird der Behandlungseffekt durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Zusätzlich werden das OR und die RD mit dem jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Weiterhin werden ebenfalls die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern angegeben, wobei die MID bei einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenbreite) zu *Baseline* lag. Zur Schätzung des RR wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit *log-Link*-Funktion unter Verwendung robuster Standardfehler eingesetzt. Zur Schätzung des OR wurde ein logistisches Regressionsmodell mit *Logit-Link*-Funktion verwendet. Zusätzlich wurde zur Schätzung der RD ein generalisiertes lineares Modell mit Binomialverteilung und Identitäts-*Link* eingesetzt. Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt. Die Berechnung des *p*-Werts des Interaktionstests basiert auf dem gleichen Modell mit Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) und Interaktion zwischen Krankheitstyp und Behandlung als zusätzliche Faktoren. Ergänzend werden die Ergebnisse für den Haem-A-QoL/Haemo-QoL (Gesamtscore) zu Monat 12 unter der aktiven Behandlungsphase deskriptiv dargestellt. Zusätzlich zum Gesamtscore werden die Ergebnisse der einzelnen Domänen des Haem-A-QoL/Haemo-QoL zur Unterstützung der Interpretation ergänzend im Anhang 4-G dargestellt. *Supportive Analysen* Supportiv erfolgten stetige Analysen für den Haem-A-QoL/Haemo-QoL anhand eines exakten Wilcoxon-*Signed-Rank-Test*. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch einen Hodges-Lehmann-Schätzer mit 95 %-KI und *p*-Wert quantifiziert,

Studie	Operationalisierung
	außerdem wird die Veränderung zu Baseline dargestellt. Die supportiven Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.
Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;* Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; KI: Konfidenzintervall; MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; MID: Minimale bedeutsame Differenz; mITT: *modified Intention to Treat;* OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TSS: *Transformed Scale Score*	

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	n.z.	Nein	Ja	Nein	Nein	n.z.
ITT: *Intention to Treat;* n.z.: nicht zutreffend						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte Studie, welche intra-individuell die Therapie mit Marstacimab mit einer Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung vergleicht. Die Behandlungsgruppen verliefen nicht parallel, sondern konsekutiv und waren in Bezug auf die Patienten identisch.

Die Erhebung der PRO-Endpunkte Haem-A-QoL und Haemo-QoL erfolgte mit Kenntnis der Behandlung, daher ist eine objektive Bewertung des Endpunktes ausgeschlossen. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Tag 180 bzw. Tag 360 betrug die Rücklaufquote jeweils ≥ 80 % in beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-71 und Tabelle 4-73). Die Analysen für den Haem-A-QoL und für den für Haemo-QoL basieren jeweils auf einem intra-individuellen Vergleich der Daten der Studie BASIS, der vorab im SAP festgelegt wurde (53). Abweichungen von der präspezifizierten

Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen. Die Endpunkte wurden in der Studie BASIS anhand des mITT-*Analysis*-Sets ausgewertet, d. h. es werden nicht alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Da jedoch lediglich Patienten ausgeschlossen werden, die noch keine Dosis Marstacimab erhalten haben, ist eine Verzerrung eher zugunsten der Routineprophylaxe zu erwarten. Es ergibt sich, dass diese Endpunkte geeignet sind, im Rahmen eines intra-individuellen Vergleiches, eine Bewertung des Zusatznutzen von Marstacimab vorzunehmen.

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-70: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab		Bedarfsbehandlung	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Haem-A-QoL/Haemo-QoL – Beobachtungsdauer in Tagen				
Inhibitor-Kohorte				
6 Monate	36	177,4 (18,2)	35	169,5 (54,3)
12 Monate	36	356,5 (23,2)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B				
6 Monate	5	169,8 (27,9)	5	181,8 (9,4)
12 Monate	5	356,6 (20,5)	n.z.	n.z.

Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; mITT: *modified Intention to Treat*; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n.z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung

Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrug im Rahmen der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab durchschnittlich 177,4 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 169,8 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Unter Bedarfsbehandlung betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 169,5 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 181,8 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Im Rahmen der 12-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 356,5 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 356,6 Tage für Patienten mit Hämophilie B.

Haem-A-QoL

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für Haem-A-QoL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Haem-A-QoL	Marstacimab Patienten mit Erhebung / N (%)	Bedarfsbehandlung Patienten mit Erhebung / N (%)
Inhibitor-Kohorte		
Baseline	35 / 35 (100,0)	34 / 35 (97,1)
Tag 60	26 / 35 (74,3)	-
Tag 120	34 / 35 (97,1)	-
Tag 180	32 / 35 (91,4)	32 / 35 (91,4)
Tag 240	34 / 35 (97,1)	-
Tag 360	34 / 35 (97,1)	-
Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten		

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Haem-A-QoL im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [c] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
Haem-A-QoL (Gesamtscore): Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert[a]			
Inhibitor-Kohorte (N = 35)			
6 Monate	13,1 (37,4)	2,3 (6,6)	5,80 [1,46; 23,05]; 0,0126 8,66 [1,84; 40,78]; 0,0064 30,9 [12,9; 48,8]; 0,0007
12 Monate	15,0 (42,9)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 5)			
6 Monate	2,0 (40,0)	0,1 (2,0)	2,88 [0,29; 28,52]; 0,3657 5,53 [0,15; 201,48]; 0,3510 38,0 [-32,9; 108,9]; 0,2934
12 Monate	4,0 (80,0)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[b]:**			**0,8788**
a: Fehlende Werte wurden mittels MI unter einer MAR-Annahme ersetzt. b: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) c: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab. Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;* KI: Konfidenzintervall; MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko			

Die Auswertung des Haem-A-QoL (Gesamtscore) ergab einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Marstacimab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 13,1 (37,4 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Bedarfsbehandlung zeigten 2,3 Patienten (6,6 %) eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (RR: 5,80; 95 %-KI: [1,46; 23,05]; p = 0,0126).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analyse für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,8788). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die Anzahl an Patienten, die während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (Gesamtscore) hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 15,0 (42,9 %) und für Patienten mit Hämophilie B bei 4,0 (80,0 %).

Zusätzlich zum Gesamtscore werden die Ergebnisse der einzelnen Domänen des Haem-A-QoL zur Unterstützung der Interpretation im Anhang 4-G dargestellt. Für den Haem-A-QoL zeigten sich unter Marstacimab statistisch signifikante Verbesserungen in den Domänen körperliche Gesundheit, Zukunftsperspektive und Behandlung. Eine besonders ausgeprägte und statistisch signifikante Verbesserung gegenüber der Beobachtungsphase wurde zudem in der Domäne Arbeit und Schule beobachtet. In den weiteren Domänen zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der aktiven Behandlung mit Marstacimab und der Beobachtungsphase.

Haemo-QoL

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten für Haemo-QoL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Haemo-QoL	Marstacimab Patienten mit Erhebung / N (%)	Bedarfsbehandlung Patienten mit Erhebung / N (%)
Inhibitor-Kohorte		
Baseline	13 / 13 (100,0)	13 / 13 (100,0)
Tag 60	12 / 13 (92,3)	-
Tag 120	13 / 13 (100,0)	-
Tag 180	11 / 13 (84,6)	12 / 13 (92,3)
Tag 240	12 / 13 (92,3)	-
Tag 360	12 / 13 (92,3)	-
Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten		

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Haemo-QoL (Gesamtscore) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [c] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
Haemo-QoL (Gesamtscore): Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert[a]			
Inhibitor-Kohorte (N = 13)			
6 Monate	3,5 (26,9)	1,0 (7,7)	3,44 [0,63; 18,68]; 0,1520 4,36 [0,66; 28,70]; 0,1256 19,2 [-4,9; 43,4]; 0,1180
12 Monate	3,2 (24,6)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 3)			
6 Monate	0,3 (10,0)	0,0 (0,0)	1,23 [0,08; 19,35]; 0,8823 1,52 [0,02; 147,48]; 0,8586 10,0 [-92,6; 112,6]; 0,8483
12 Monate	1,0 (33,3)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests nach Krankheitstyp[b]:**			**0,6837**

a: Fehlende Werte wurden mittels MI unter einer MAR-Annahme ersetzt.

b: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B)

c: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab.

Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents;*
KI: Konfidenzintervall; MAR: *Missing at Random*; MI: *Multiple Imputation*; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Auswertung des Haemo-QoL (Gesamtscore) ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung. Die Anzahl an Patienten, die während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 3,5 (26,9 %). Während der 6-monatigen Beobachtungsphase mit Bedarfsbehandlung zeigte 1,0 Patienten (7,7 %) eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (RR: 3,44; 95 %-KI: [0,63; 18,68]; p = 0,1520).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analysen für die Inhibitor-Kohorte. Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,6837). Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Die Anzahl an Patienten, die während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (Gesamtscore) hatten, lag in der Inhibitor-Kohorte bei 3,2 (24,6 %) und für Patienten mit Hämophilie B bei 1,0 (33,3 %).

Zusätzlich zum Gesamtscore werden die Ergebnisse der einzelnen Domänen des Haem-QoL zur Unterstützung der Interpretation im Anhang 4-G dargestellt. Für den Haem-QoL zeigten sich in allen untersuchten Domänen keine relevanten Unterschiede zwischen der aktiven Behandlung mit Marstacimab und der Beobachtungsphase.

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

4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BASIS B7841005)	Definition Alle ab dem Zeitpunkt des *Screenings* aufgetretenen UE gehen in die UE-Bewertung ein. Während der 6-monatigen Beobachtungsphase wurden UE im Rahmen von 2 Klinikbesuchen und 3 Anrufen erhoben, in der 12-monatigen aktiven Behandlungsphase im Rahmen von 10 Klinikbesuchen und 6 Anrufen. Zur Zusammenfassung der UE nach Behandlung (Bedarfsbehandlung versus Marstacimab) wurden alle UE, die während oder vor der 1. Dosis der Bedarfsbehandlung bis vor der 1. Dosis Marstacimab auftraten, der Behandlung mit der Bedarfsbehandlung zugeordnet. Alle UE, die während oder nach der 1. Dosis Marstacimab bis Studienende auftraten, wurden der Behandlung mit Marstacimab zugeordnet. UE wurden ab dem Zeitpunkt des *Screenings* kontinuierlich erhoben. Zur Evaluierung der für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt: • UE o Gesamtrate UE jeglichen Schweregrads o Gesamtrate UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend) o Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE o Gesamtrate schwerer UE o Gesamtrate schwerer UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen(ergänzend) o häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • SUE

Studie	Operationalisierung
	○ Gesamtrate SUE ○ Gesamtrate UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen (ergänzend) ○ häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führten ○ Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE ○ Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv) Datenanalyse Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2025. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Responderanalysen zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab dargestellt. *Maßgebliche Analyse anhand des Marstacimab Safety-Sets* Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl an Patienten mit Hämophilie B (N = 8) in der Sudie BASIS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Studienergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation (Inhibitor-Kohorte) dargestellt, um eine stabile und aussagekräftige statistische Bewertung zu gewährleisten. Zur Absicherung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Hämophilie B wurde ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B) durchgeführt und ein *p*-Wert des Interaktionstests berechnet. Diese Analysen dienen zur Überprüfung, ob Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen den Krankheitstypen vorliegen. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie B werden ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie A können Anhang 4-G entnommen werden. Für die UE wird der Behandlungseffekt durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Zusätzlich werden das OR und die RD mit dem jeweiligem 95 %-KI und 2-seitigem *p*-Wert dargestellt. Weiterhin werden ebenfalls die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern angegeben. Zur Schätzung des RR wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit *log-Link*-Funktion unter Verwendung robuster Standardfehler eingesetzt. Zur Schätzung des OR wurde ein logistisches Regressionsmodell mit *Logit-Link*-Funktion verwendet. Zusätzlich wurde zur Schätzung der RD ein generalisiertes lineares Modell mit Binomialverteilung und Identitäts-*Link* eingesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. In der Analyse unberücksichtigt bleiben dabei jene Ereignisse, die zweifelsfrei dem Fortschreiten der Grunderkrankung zugeordnet werden konnten. Als solche erkrankungsbezogenen Ereignisse wurden Arthralgie und hämophile Arthropathie definiert. Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser Ereignisse werden ergänzend dargestellt. Bei Auswertungen, in denen in mindestens einer Phase keine Ereignisse beobachtet wurden, konnte die klassische 0-Zellkorrektur (+0,5 pro Zelle) nicht angewendet werden. Diese ist für unabhängige Parallelgruppen konzipiert, während im intra-individuellen Vergleich die Beobachtungen bei denselben Patienten gepaart sind. Eine einfache +0,5-Korrektur würde diese Abhängigkeit ignorieren und die Paarstruktur verzerren. Aus diesem Grund wurde zur Ermöglichung der Schätzung relativer Effektmaße eine nicht-standardisierte ad-hoc-Korrektur angewendet. Hierzu wurde 1 Patient, der in beiden Phasen kein Ereignis aufwies, in beiden Phasen künstlich als Ereignisfall kodiert. Dadurch werden 0-Zellen vermieden, während Stichprobengröße und Risikodifferenz (absolute Differenz der Ereignisrisiken zwischen den Phasen) unverändert bleiben. Die so resultierenden Schätzer für OR und RR sind als näherungsweise zu verstehen und mit Vorsicht zu interpretieren, da die Korrektur eine methodische Verzerrung der relativen Maße verursachen kann Ergänzend werden die Ereignisse, die bis zu Monat 12 während der aktiven Behandlungsphase auftraten, deskriptiv dargestellt. *Sensitivitätsanalysen*

Studie	Operationalisierung
	Als Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse für die Gesamtraten der UE nach 12 Monaten unter der aktiven Behandlungsphase deskriptiv dargestellt. Die Darstellung der deskriptiven Ergebnisse für UE nach SOC und PT erfolgt in Anhang 4-G.
KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Verträglichkeit in – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Marstacimab						
BASIS (B7841005)	n.z.	Nein	Ja	Nein	Nein	n.z.
ITT: *Intention to Treat;* n.z.: nicht zutreffend						

Die Studie BASIS ist eine nicht-kontrollierte Studie, welche intra-individuell die Therapie mit Marstacimab mit einer Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung vergleicht. Die Behandlungsgruppen verliefen nicht parallel, sondern konsekutiv und waren in Bezug auf die Patienten identisch.

Bei den Endpunkten zur Verträglichkeit handelt es sich um etablierte klinische Endpunkte, die objektiv gemessen werden können. Daher ist davon auszugehen, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse für diese Endpunkt hoch ist. Im Rahmen dieser Studien erfolgte die Erfassung und Kategorisierung der UE nach GCP. Die Auswertungen der Daten der sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden in der Studie BASIS auf anhand des Marstacimab *Safety-Sets* durchgeführt. Dieses umfasst alle Patienten mit Inhibitoren und einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase, die mindestens eine Dosis Marstacimab während der aktiven Behandlungsphase erhalten haben. Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind

durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und daher nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zurückzuführen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-77: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Verträglichkeit im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab		Bedarfsbehandlung	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Verträglichkeit – Beobachtungsdauer in Tagen				
Inhibitor-Kohorte				
6 Monate	48	204,0 (0,0)	48	213,7 (16,1)
12 Monate	48	373,5 (24,9)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B				
6 Monate	8	204,0 (0,0)	8	209,1 (12,9)
12 Monate	8	376,4 (41,3)	n.z.	n.z.
MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n.z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung				

Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Verträglichkeit betrug im Rahmen der 6-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab durchschnittlich 204,0 Tage in der Inhibitor-Kohorte und ebenfalls 204,0 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Unter Bedarfsbehandlung betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 213,7 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 209,1 Tage für Patienten mit Hämophilie B. Im Rahmen der 12-monatigen aktiven Behandlung unter Marstacimab betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 373,5 Tage in der Inhibitor-Kohorte und 376,4 Tage für Patienten mit Hämophilie B.

Gesamtraten

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [b] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
UE jeglichen Schweregrades			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
6 Monate	30 (62,5)	16 (33,3)	1,87 [1,21; 2,91]; 0,0049 3,33 [1,50; 7,41]; 0,0031 29,2 [10,9; 47,4]; 0,0017
12 Monate	35 (72.9%)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
6 Monate	6 (75,0)	4 (50,0)	1,50 [0,67; 3,34]; 0,3206 3,00 [0,36; 24,92]; 0,3091 25,0 [-20,8; 70,8]; 0,2850
12 Monate	6 (75.0%)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests[a]**			**0,8963**
Schwere UE			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
6 Monate	2 (4,2)	3 (6,3)	0,67 [0,11; 3,99]; 0,6569 0,65 [0,10; 4,29]; 0,6565 -2,1 [-11,2; 7,0]; 0,6540
12 Monate	3 (6.3%)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
6 Monate	0 (0,0)	2 (25,0)	0,33 [0,03; 3,20]; 0,3414 0,24 [0,01; 4,17]; 0,3258 -25,0 [-70,8; 20,8]; 0,2850
12 Monate	1 (12.5%)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests[a]**			**0,2603**
SUE			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
6 Monate	0 (0,0)	3 (6,3)	0,25 [0,03; 2,24]; 0,2150 0,23 [0,02; 2,26]; 0,2097 -6,3 [-15,2; 2,7]; 0,1715
12 Monate	1 (2.1%)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
6 Monate	0 (0,0)	2 (25,0)	0,33 [0,03; 3,20]; 0,3414 0,24 [0,01; 4,17]; 0,3258 -25,0 [-70,8; 20,8]; 0,2850
12 Monate	1 (12.5%)	n.z.	n.z.

Endpunkt	Marstacimab n (%)	Bedarfsbehandlung n (%)	Behandlungseffekt [b] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert
***p*-Wert des Interaktionstests[a]**			**0,2150**
UE, die zum Therapieabbruch führten			
Inhibitor-Kohorte (N = 48)			
6 Monate	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.
12 Monate	1 (2.1%)	n.z.	n.z.
Ergänzende Analyse: Patienten mit Hämophilie B (N = 8)			
6 Monate	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.
12 Monate	1 (12,5%)	n.z.	n.z.
***p*-Wert des Interaktionstests[a]**			**n.b.**

a: Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. Hämophilie B)

b: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechnet; n.z.: nicht zutreffend; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Auswertung der UE jeglichen Schweregrads ergab einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zuungunsten von Marstacimab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab traten bei 30 Patienten (62,5 %) UE jeglichen Schweregrads auf, verglichen mit 16 Patienten (33,3 %) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung (RR: 1,87; 95 %-KI: [1,21; 2,91]; p = 0,0049).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,8963).

Während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab traten in der Inhibitor-Kohorte bei 35 Patienten (72,9 %) UE jeglichen Schweregrads auf. Unter den Patienten mit Hämophilie B waren es 6 Patienten (75,0 %) während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab.

Die Auswertung der schweren UE ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung. Schwere UE traten während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei 2 Patienten (4,2 %) auf, verglichen mit 3 Patienten (6,3 %) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung (RR: 0,67; 95 %-KI: [0,11; 3,99]; p = 0,6569).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,2603).

Schwere UE traten während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei 3 Patienten (6,3 %) auf. Unter den Patienten mit Hämophilie B war es 1 Patient (12,5 %) während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab.

Die Auswertung der schwerwiegenden UE ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung. Während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab traten bei keinem Patienten SUE auf, verglichen mit 3 Patienten (5,3 %) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung (RR: 0,25; 95 %-KI: [0,03; 2,24]; p = 0,2150).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp lieferte keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B (*p*-Wert des Interaktionstests: 0,7146).

Während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab trat bei 1 Patient (2,1 %) ein SUE auf. Unter den Patienten mit Hämophilie B war es 1 Patient (12,5 %) während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab.

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

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen für Patienten mit Hämophilie B sind konsistent mit den Ergebnissen der Analysen für die Inhibitor-Kohorte.

Die Interaktionstests nach Krankheitstyp lieferten keine Hinweise auf relevante unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B. Die Ergebnisse der Analyse für die Inhibitor-Kohorte sind somit auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar.

Ein Patient (2,1 %) brach die Behandlung während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab ab. Unter den Patienten mit Hämophilie B war es 1 Patient (12,5 %) während der 12-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Gesamtraten der UE mit erkrankungsbezogenen Ereignissen sind konsistent mit den Ergebnissen für die Gesamtraten der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse und werden in Anhang 4-G dargestellt.

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-79: Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT (Jegliche UE/ Häufigkeit ≥ 10% oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand des Marstacimab *Safety*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt Inhibitor-Kohorte[a]	**Marstacimab N = 48 n (%)**	**Bedarfsbehandlung N = 48 n (%)**	**Behandlungseffekt**[c] **RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
6 Monate	3 (6,3)	3 (6,3)	1,00 [0,20, 4,95]; 1,0000 1,00 [0,18, 5,51]; 1,0000 -0.0 [-10.0, 10.0]; 1,0000
12 Monate[b]	8 (16,7)	n.z.	n.z.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
6 Monate	7 (14,6)	1 (2,1)	7,00 [0,86; 56,89]; 0,0687 8,02 [0,91; 71,06]; 0,0613 12,5 [1,5; 23,5]; 0,0259
12 Monate[b]	8 (16,7)	n.z.	n.z.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
6 Monate	18 (37,5)	5 (10,4)	3,60 [1,46; 8,86]; 0,0053 5,16 [1,74; 15,29]; 0,0031 27,1 [11,0; 43,1]; 0,0010
12 Monate[b]	25 (52,1)	n.z.	n.z.
COVID-19 (PT)			
6 Monate	8 (16,7)	0 (0,0)	9,00 [1,14; 71,04]; 0,0371 10,85 [1,26; 93,70]; 0,0303 16,7 [4,6; 28,7]; 0,0066
12 Monate[b]	11 (22,9)	n.z.	n.z.
Infektion der oberen Atemwege (PT)			
6 Monate	7 (14,6)	0 (0,0)	8,00 [1,00; 63,96]; 0,0499 9,40 [1,08; 82,08]; 0,0427 14,6 [3,0; 26,1]; 0,0132
12 Monate[b]	8 (16,7)	n.z.	n.z.
Untersuchungen			
Untersuchungen (SOC)			
6 Monate	8 (16,7)	5 (10,4)	1,60 [0,70; 3,63]; 0,2612 1,72 [0,67; 4,39]; 0,2562 6,2 [-4,4; 16,9]; 0,2504
12 Monate[b]	11 (22,9)	n.z.	n.z.

Endpunkt Inhibitor-Kohorte[a]	**Marstacimab N = 48 n (%)**	**Bedarfsbehandlung N = 48 n (%)**	**Behandlungseffekt [c] RR [95 %-KI]; *p*-Wert OR [95 %-KI]; *p*-Wert RD [95 %-KI]; *p*-Wert**
Erkrankungen des Nervensystems			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
6 Monate	6 (12,5)	2 (4,2)	3,00 [0,61; 14,86]; 0,1785 3,29 [0,59; 18,18]; 0,1729 8,3 [-3,0; 19,6]; 0,1486
12 Monate[b]	6 (12,5)	n.z.	n.z.
Kopfschmerzen (PT)			
6 Monate	5 (10,4)	1 (2,1)	5,00 [0,58; 42,80]; 0,1418 5,47 [0,59; 50,72]; 0,1351 8,3 [-1,4; 18,1]; 0,0929
12 Monate[b]	5 (10,4)	n.z.	n.z.

a: Da die Anzahl an Patienten mit Hämophilie B bei insgesamt N = 8 lag, werden hier lediglich die Ergebnisse der Inhibitor-Kohorte dargestellt.

b: Die für den 12-Monats-Zeitraum der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab berichteten UE sind kumulativ und schließen auch alle Ereignisse ein, die im 6-Monats-Zeitraum der aktiven Behandlungsphase aufgetreten sind.

c: Die Analyse erfolgte zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten; n.z.: nicht zutreffend; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Da die Anzahl der Patienten mit Hämophilie B bei insgesamt N = 8 lag und damit unterhalb der für Subgruppenanalysen üblichen Mindestfallzahl liegt, wurden die Auswertungen der UE nach SOC und PT entsprechend nicht durchgeführt.

Die Auswertungen für UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT ergaben in Bezug auf die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und die dazugehörigen PT „COVID-19“ und „Infektion der oberen Atemwege“ einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zuungunsten von Marstacimab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab traten bei 18 Patienten (37,5 %) Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf, im Vergleich zu 5 Patienten (10,4 %) während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung (RR: 3,60; 95 %-KI: [1,46; 8,86]; p = 0,0053). Bis zu Monat 12 der aktiven Behandlung mit Marstacimab traten Ereignisse bei 25 Patienten (52,1 %) auf. COVID-19 trat während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab bei 8 Patienten (16,7 %) auf, im Vergleich zu 0 Patienten während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung (RR: 9,00; 95 %-KI: [1,14; 71,04]; p = 0,0371). Bis zu Monat 12 der aktiven Behandlung mit Marstacimab traten Ereignisse bei 11 Patienten (22,9 %) auf. 7 Patienten (14,6 %) litten während der 6-monatigen aktiven Behandlung mit Marstacimab an einer Infektion der oberen Atemwege, im Vergleich zu 0 Patienten während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung (RR: 8,00; 95 %-KI:

[1,00; 63,96]; p = 0,0499). Bis zu Monat 12 der aktiven Behandlung mit Marstacimab traten Ereignisse bei 8 Patienten (16,7 %) auf.

Alle weiteren Auswertungen für die UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zeigten zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte.

Die Auswertungen zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung zeigten keine schweren UE und SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

4.3.2.3.3.5 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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ziel einer Subgruppenanalyse ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen, Behandlungsspezifika und weiteren Merkmalen aufzudecken. Wie das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden (Version 8.0) darlegt, sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen kritisch zu diskutieren (4). Dies trifft insbesondere auf post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zu.

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

Im vorliegenden Fall werden für die Analysen des intra-individuellen Vergleichs der Studie BASIS zu den dargestellten Endpunkten je 3 Subgruppenanalysen betrachtet. Dies ergibt $3 \times 13 = 39$ medizinisch zu beurteilende Einzeltests.

Dementsprechend ergeben sich für die 39 Einzeltests schätzungsweise 2 ($39 \times 0,05$) zu erwartende falsch-positive Ergebnisse des Interaktionstests.

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

Für welche Endpunkte Subgruppenanalysen geplant bzw. post hoc durchgeführt wurden, wird in Tabelle 4-80 zusammengefasst Tabelle 4-81 gibt einen Überblick über die *p*-Werte der betrachteten Interaktionsterme.

Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt		**Alter**	**Region**	**Abstammung**
Mortalität		○	○	○
Morbidität: Blutungsereignisse	Behandelte Blutungen	●	●	●
	Patienten ohne Zielgelenke	○	○	○
	Patienten ohne Blutungen	○	○	○
Morbidität: Gesundheitszustand	EQ-5D-VAS	○	○	○
	PGIC-H	○	○	○
Morbidität: Körperliche Funktionsfähigkeit	HAL bzw. pedHAL	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL	○	○	○
Verträglichkeit		○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; Haem-A-QoL: *Heamophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and* Adolescents; HAL: *Heamophilia Activities List, Version 2*; pedHAL: *Pediatric Heamophilia Activities List;* PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia*

Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

Endpunkt		Alter	Region	Abstammung
Mortalität		n. b	n. b	n. b
Morbidität: Blutungsereignisse	Behandelte Blutungen	0,0448	n. b.	0,6377
	Patienten ohne Zielgelenke	0,7426	n. b.	0,8009
	Patienten ohne Blutungen	0,7285	n. b.	0,8960
Morbidität: Gesundheitszustand	EQ-5D-VAS	0,5851	n. b.	0,8312
	PGIC-H	0,2243	n. b.	0,8393
Morbidität: Körperliche Funktionsfähigkeit	HAL	n. b.	n. b.	0,6705
	pedHAL	n. b.	n. b.	n. b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Haem-A-QoL	n. b.	n. b.	0,7172
	Haemo-QoL	n. b.	n. b.	n. b.
Verträglichkeit	UE jeglichen Schweregrades	0,1468	n. b.	0,9083
	Schwere UE	n. b.	n. b.	n. b.
	SUE	n. b.	n. b.	n. b.
	UE, die zum Therapieabbruch führten	n. b.	n. b.	n. b.
	UE jeglichen Schweregrade: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	n. b.	n. b.	n. b.
	UE jeglichen Schweregrade: COVID-19 (PT)	n. b.	n. b.	n. b.
	UE jeglichen Schweregrade: Infektion der oberen Atemwege (PT)	n. b.	n. b.	n. b.

n. b.: nicht berechnet, da die Kriterien (mindestens 10 Patienten und/oder mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen) nicht erfüllt wurden

EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; HAL: *Haemophilia Activities List, Version 2*; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List*; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia*; PT: *Preferred Term,* SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Folgenden werden alle Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Inhibitor-Kohorte der Studie BASIS dargestellt. Die Subgruppenanalysen mit einem *p*-Wert des Interaktionstests von ≥ 0,05 werden in Anhang 4-G dargestellt.

Für Folgende Subgruppenanalysen und Endpunkte zeigt sich ein *p*-Wert des Interaktionstests von < 0,05:

Alter (12-17 Jahre; ≥ 18 Jahre):

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen der Blutungsereignisse (ABR) im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung anhand *des* mITT-*Analysis*-Sets – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Marstacimab N Rate [95 %-KI]	Bedarfsbehandlung N Rate [95 %-KI]	Behandlungseffekt RR [95 %-KI] *p*-Wert	*p*-Wert des Interaktionstests
ABR für behandelte Blutungen				
Alter				
12 - < 18 Jahre	12 0,83 [0,22; 3,11]	12 27,80 [22,30; 34,65]	0,030 [0,009; 0,101] < 0.0001	**0,0448**
≥ 18 Jahre	36 1,60 [0.94; 2,72]	36 17,16 [13,06; 22,54]	0.093 [0,052; 0,167] < 0,0001	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; ; mITT: *modified Intention to Treat*; N: Anzahl an Patienten; RR: Relatives Risiko				

Bei der Subgruppenanalyse „Alter (12-17 Jahre; ≥ 18 Jahre)“ des Endpunkts „ABR für behandelte Blutungen“ sind die Ergebnisse bezogen auf die Effektrichtung gleichgerichtet zur Hauptanalyse der Inhibitor-Kohorte. Sowohl für die Patienten im Alter von 12-17 Jahren als auch für die Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten der Therapie mit Marstacimab.

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.

Die Studie BASIS in der Inhibitor-Kohorte ist als offene, prospektive Studie mit für die Nutzenbewertung relevantem intra-individuellem Vergleich zwischen einer Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und einer anschließenden prophylaktischen Behandlung mit Marstacimab konzipiert.

Diese Designwahl ist im spezifischen Krankheitskontext der Hämophilie B mit Inhibitoren gerechtfertigt. Die betroffene Population ist selten, klinisch hoch vulnerabel und durch eine ausgeprägte Blutungsneigung mit hoher Morbidität gekennzeichnet. Ein längerfristiger Verbleib in einer reinen Bedarfsbehandlung ohne wirksame Prophylaxe ist mit einem erheblichen Risiko für schwere Blutungen, progressive Gelenkschäden und dauerhafte Funktionseinschränkungen verbunden und daher ethisch kaum vertretbar. Entsprechend sind RCT mit dauerhafter Kontrollgruppe in diesem Setting praktisch schwer realisierbar (59). Dies zeigt sich auch in der Entwicklung vergleichbarer Therapien: So wurde in der explorer7-Studie zu Concizumab zwar ein randomisierter Vergleich implementiert, die Bedarfsbehandlung in der Kontrollphase war jedoch aus ethischen Gründen zeitlich begrenzt und erlaubte keinen längerfristigen Verbleib in einer ausschließlichen Bedarfsbehandlung ohne wirksame prophylaktische Blutungskontrolle (26). Der intra-individuelle Vergleich vor und nach Umstellung der Therapie stellt daher in der Hämophilie-Forschung einen etablierten Ansatz dar, der auch von Zulassungsbehörden wie der EMA im Rahmen der Bewertung der Studie BASIS als pivotale Evidenz für die Nutzen-Risiko-Abwägung akzeptiert wurde.

Da kein randomisiertes Parallelgruppendesign vorliegt, sind potenziell Verzerrungen durch zeitabhängige Effekte, Regression zur Mitte oder Veränderungen im Patientenverhalten nicht vollständig auszuschließen. In der vorliegenden Studie BASIS sind das z. B. Verzerrungen durch natürliche Schwankungen der Blutungsaktivität über den Studienverlauf (z. B. saisonale Effekte wie Veränderungen des Aktivitätsniveaus oder Infekte), eine statistische Abschwächung initial sehr hoher, einschlusskriterienbedingt erhöhter Blutungsraten in der Beobachtungsphase oder durch veränderte Adhärenz und Aufmerksamkeit der Patienten im Rahmen der offenen Studie und einer dichteren Studienbetreuung mit häufigeren Kontakten und aktiver therapeutischer Steuerung in der aktiven Behandlungsphase (u. a. unterschiedliche Erhebungsintensität, stärker strukturierte Datenerfassung und potenziell vollständigere oder zeitnähere Dokumentation von Ereignissen).

Die Studie BASIS adressiert die zuvor beschriebenen potenziellen Verzerrungsquellen durch mehrere methodische Maßnahmen. Zeitabhängige Effekte und Unterschiede in der Erhebungsintensität zwischen Beobachtungs- und Behandlungsphase wurden durch eine prospektive, standardisierte und kontinuierliche Erfassung aller Blutungsereignisse mittels

eines *eDiary* über beide Studienphasen hinweg minimiert. Dadurch wurde eine zeitnahe, einheitliche und patientennahe Dokumentation gewährleistet und das Risiko einer retrospektiven Untererfassung von Blutungen reduziert. Da Beobachtungs- und Behandlungsphase hinsichtlich der Erhebungsmethodik identisch ausgestaltet waren, waren keine phasenabhängigen Unterschiede in der Art der Datenerhebung angelegt. Potenzielle Unterschiede im Meldeverhalten infolge des offenen Studiendesigns können jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, sind durch die einheitliche *eDiary*-Struktur allerdings begrenzt.

Der Gefahr einer Regression zur Mitte wurde durch den Einschluss einer klinisch schwer betroffenen Population mit hoher Ausgangs-ABR und hoher Prävalenz struktureller Krankheitsmanifestationen, wie z. B. Zielgelenken, begegnet. Bei diesen Patienten ist die erhöhte Blutungsneigung Ausdruck einer persistierenden, biologisch verankerten Krankheitslast und nicht lediglich eines vorübergehenden Extremwerts. Entsprechend sind die Ausgangswerte weniger anfällig für eine zufallsbedingte Rückkehr zur Mitte, da sie primär durch stabile Krankheitsfaktoren bestimmt sind.

Zusätzlich zu diesen studiendesignbedingten Maßnahmen wurden in der Studie BASIS mehrere präspezifizierte Sensitivitätsanalysen der ABR behandelter Blutungen durchgeführt, um potenzielle designbedingte Verzerrungsquellen hinsichtlich der geschätzten Effekte systematisch zu prüfen (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Stabilität der beobachteten Effekte über sämtliche Sensitivitätsanalysen hinweg, auch unter sehr konservativen und teilweise extremen Annahmen (siehe Anhang 4-G), spricht dafür, dass die Ergebnisse nicht maßgeblich durch potenzielle designbedingte Verzerrungsquellen wie zeitabhängige Effekte, Unterschiede in der Erhebungsintensität zwischen den Studienphasen, Regression zur Mitte, fehlende Blutungsdaten, Studienabbrüche oder therapiebedingte Änderungen im Studienverlauf erklärt werden können.

Vor diesem Hintergrund ist die Studie BASIS in der Inhibitor-Kohorte als geeignet anzusehen, robuste und belastbare Ergebnisse zu liefern, die als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab gegenüber der zVT herangezogen werden können.

In der Gesamtbetrachtung wird die Studie BASIS hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials vergleichbar mit einer direkt vergleichenden, kontrollierten Studie eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Alle im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant, wurden mit validierten Instrumenten erhoben und unter Anwendung adäquater statistischer Methoden ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Rücklaufquoten der Bewertungsbögen und Fragebögen zur Erfassung der PRO-Endpunkte lagen in der Studie BASIS zu allen Erhebungszeitpunkten deutlich über 70 % und unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt relevant zwischen den Studienphasen.

Trotz der methodischen Unsicherheiten, die sich aus dem nicht-randomisierten intra-individuellen Design ergeben, sind die Ergebnisse damit geeignet, einen **Anhaltspunkt** für einen medizinischen Zusatznutzen von Marstacimab zu begründen.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren stellen eine besonders vulnerable Patientengruppe dar. Durch das Vorliegen neutralisierender Antikörper gegen FIX-Konzentrate ist eine konventionelle Faktorersatztherapie unwirksam. Die vom G-BA festgelegte zVT aus einer Bedarfsbehandlung mit *Bypassing*-Produkten, insbesondere rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) oder aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten (*activated Prothrombin Complex Concentrate,* aPCC) kann lediglich akut aufgetretene Blutungen behandeln, nicht aber Blutungsereignisse verhindern.

Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren weisen unter einer Bedarfsbehandlung weiterhin hohe Blutungsraten, insbesondere Gelenk- und Spontanblutungen, auf. Diese wiederholten Blutungsereignisse führen langfristig zu einer progredienten Gelenkschädigung, chronischen

Schmerzen sowie funktionellen Einschränkungen und sind mit einer erheblichen Krankheitslast und Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden (23). Darüber hinaus ist die Bedarfsbehandlung mit einer hohen Behandlungslast assoziiert. Blutungsereignisse erfordern häufig mehrere ungeplante intravenöse Injektionen von *Bypassing*-Produkten, was für die Patienten und ihre Familien eine akute und wiederkehrende Belastung im Alltag darstellt. Insgesamt ist die zVT somit nicht geeignet, das Krankheitsgeschehen bei Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren nachhaltig zu kontrollieren oder die lebenslangen Folgeschäden der Erkrankung abzuwenden.

Ein näherer Blick auf die verfügbaren *Bypassing*-Therapien unterstreicht die Limitationen der zVT: rFVIIa ist als Notfallmedikation bei Patienten mit Inhibitoren zugelassen und stellt insbesondere für Patienten mit hochtitrigen Hemmkörpern (> 5 BU) den Therapiestandard zur Blutungsbehandlung dar. Allerdings besitzt rFVIIa eine sehr kurze Wirkdauer. Zur Kontrolle einer schweren Blutung, sind wiederholte Injektionen im Abstand von ca. 2–3 Stunden i.v. erforderlich, bis das Blutungsereignis gestillt ist. Dies führt zu einer sehr hohen Injektionsfrequenz und einem erheblichen Aufwand. Der intravenöse Zugang muss jeweils gelegt und genutzt werden, auch nachts oder über viele Stunden hinweg, was die Patienten erheblich belastet. Die zweite *Bypassing*-Option – das aPCC – ist in der Population Hämophilie B mit Inhibitor nur eingeschränkt einsetzbar: aPCC enthält FIX und kann bei diesen Patienten schwerste Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie auslösen. Tatsächlich entwickeln rund 50 % der Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren eine Anaphylaxie oder allergische Reaktion im Zusammenhang mit FIX-haltigen Konzentraten (24, 60). Bei Auftreten einer solchen Reaktion ist aPCC kontraindiziert. Die WFH empfiehlt in diesen Fällen ausdrücklich rFVIIa zur Behandlung akuter Blutungen und lehnt den Einsatz von aPCC wegen des enthaltenen FIX ab. Lediglich in sehr seltenen Ausnahmesituationen (z. B. niedrig-titrige Inhibitoren ohne jegliche FIX-Überempfindlichkeit) könnte ein FIX-haltiges Produkt überhaupt in Erwägung gezogen werden. In der klinischen Praxis kommt dies so gut wie nicht vor (60). Insgesamt bedeutet dies: Für den Großteil der Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren steht faktisch nur rFVIIa als zuverlässige Bedarfsmedikation zur Verfügung, mit den genannten Nachteilen hoher Applikationsfrequenz, fehlender prophylaktischer Wirkung und beträchtlicher Belastung.

Neben der zVT steht in Europa für Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren seit Kurzem eine weitere nicht-faktorbasierte Prophylaxetherapie zur Verfügung. Concizumab ist ein täglich subkutan applizierter, monoklonaler Anti-TFPI-Antikörper, der in der EU (3) für die prophylaktische Behandlung von Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren zugelassen ist. Die gewichtsabhängige Dosierung führt jedoch zu einem erheblichen organisatorischen und logistischen Mehraufwand und erhöht somit das Risiko von Dosierungsfehlern im Versorgungsalltag. Aus Sicht einer sicheren, standardisierten und praktikablen Versorgung ist dies besonders nachteilig, da diese vermeidbare Komplexität sowohl die Patientenlast erhöht als auch zusätzliche Sicherheitsrisiken in der praktischen Anwendung schafft.

Vor diesem Hintergrund stellt Marstacimab – eine subkutan applizierte und 1× wöchentlich verabreichte Prophylaxetherapie zur Behandlung der Hämophilie B bei Patienten mit

Inhibitoren gegen FIX, die über die TFPI, einen rebalancierenden Therapieansatz verfolgt – eine vielversprechende Therapiealternative für dieses besonders vulnerable Patientenkollektiv dar. Die standardisierte Anwendung mit fixer, gewichtsunabhängiger Dosierung ermöglicht eine einfache Handhabung mit reduziertem Vorbereitungs- und Organisationsaufwand (z. B. durch geringeren Schulungs-, Abstimmungs- oder Dokumentationsbedarf) und verringert zudem das Risiko von Dosierungsfehlern im Versorgungsalltag, da weder patientenindividuelle Dosisberechnungen noch regelmäßige Dosisanpassungen bei Veränderungen des Körpergewichts erforderlich sind (14). Dies erleichtert eine kontinuierliche Prophylaxe insbesondere in Versorgungssituationen, in denen einfache und robuste Therapieschemata von besonderer Bedeutung sind, z. B. bei wechselnden betreuenden Strukturen oder bei begrenzten zeitlichen und organisatorischen Ressourcen im Behandlungsalltag, sowie bei Patienten, bei denen ein hoher Vorbereitungs- und Anwendungsaufwand die Umsetzung der Prophylaxe im Alltag bislang erschwert hat.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Marstacimab wurden im Rahmen der intra-individuellen Vergleichsstudie BASIS untersucht, in der bei Patienten mit Hämophilie A oder B mithilfe von aufeinanderfolgende Behandlungsphasen die Marstacimab-Prophylaxe mit einer vorausgehenden Bedarfsbehandlung gegenübergestellt wurde.

Wie in Kapitel 4.4.1 dargestellt, weist die Studie BASIS trotz des nicht-randomisierten intra-individuellen Designs eine hohe interne Validität auf. Potenzielle designbedingte Verzerrungsquellen wurden durch das Studiendesign, eine standardisierte prospektive Datenerhebung und umfangreiche präspezifizierte Sensitivitätsanalysen, die die Robustheit der beobachteten Effekte bestätigen, systematisch adressiert. Auch wenn durch methodische Maßnahmen mögliche designbedingten Verzerrungsquellen abgeschwächt wurden, sind auch die Größe und Konsistenz der beobachteten Effekte zu berücksichtigen (61). Zur Einordnung der Effektgröße wurden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen, da inferenzielle Auswertungen innerhalb der Hämophilie-B-Teilpopulation (n = 8) aufgrund der geringen Fallzahl mit einer hohen Unsicherheit behaftet und daher nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Ergänzend wurde für jeden Endpunkt ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. B) durchgeführt, um mögliche Effektmodifikationen zu prüfen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Da diese Interaktionstests durchweg nicht signifikant waren, ergeben sich keine Hinweise auf eine unterschiedliche Wirkung zwischen den Krankheitstypen, sodass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Patienten mit Hämophilie-B übertragbar sind. Medizinisch begründet sich dies durch den Wirkmechanismus von Marstacimab (Hemmung von TFPI), der unabhängig vom Typ der Hämophilie (A oder B) wirkt, da TFPI die extrinsische Gerinnungskaskade reguliert, unabhängig davon, ob FVIII oder FIX defizient sind. Die Ergebnisse der Patienten mit Hämophilie B wurden im Abschnitt 4.3.2.3 ergänzend dargestellt.

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

Tabelle 4-83: Ausmaß des Zusatznutzens für die Inhibitor-Kohorte

Endpunkt	Marstacimab vs. Bedarfsbehandlung[a] Effektschätzer [95 %-KI]; *p*-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Mortalität		
Tod jeglicher Ursache	Weder unter Marstacimab noch unter Bedarfsbehandlung traten UE auf, die zum Tod führten	-
Morbidität		
Blutungsereignisse		
ABR behandelte Blutungen	***Rate Ratio*: 0,07 [0,04; 0,12]; < 0,0001**	**Nicht quantifizierbar, mind. erheblich**
Patienten ohne Zielgelenke	***RR*: 1,74 [1,36; 2,23]; < 0,0001**	
Patienten ohne Blutungen	***RR*: 26,00 [3,80; 177,68]; 0,0009**	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	RR: 1,61 [0,83; 3,09]; 0,1563	**Zusatznutzen nicht belegt**
PGIC-H	RR: **1,81 [1,38; 2,38]; < 0,0001**	**Nicht quantifizierbar, mind. beträchtlich**
Körperliche Funktionsfähigkeit		
HAL	RR: 2,05 [0,83; 5,06]; 0,1200	**Zusatznutzen nicht belegt**
pedHAL	RR: 3,06 [0,62; 15,04]; 0,1682	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Haem-A-QoL	**RR: 5,80 [1,46; 23,05]; 0,0126**	**Nicht quantifizierbar, mind. beträchtlich**
Haemo-QoL	RR: 3,44 [0,63; 18,68]; 0,1520	**Zusatznutzen nicht belegt**
Verträglichkeit[b]		
UE jeglichen Schweregrades [c]	RR: 1,87 [1,21; 2,91]; 0,0049	**Zusatznutzen nicht belegt**
Schwere UE	RR: 0,67 [0,11; 3,99]; 0,6569	
SUE	RR: 0,25 [0,03; 2,24]; 0,2150	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Weder unter Marstacimab noch unter Bedarfsbehandlung traten UE auf, die zum Therapieabbruch führten	

Endpunkt	Marstacimab vs. Bedarfsbehandlung[a] Effektschätzer [95 %-KI]; *p*-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
UE nach SOC und PT: Jegliche UE (Häufigkeit ≥ 10 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %)[c]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1,00 [0,20; 4,95]; 1,0000	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	7,00 [0,86; 56,89]; 0,0687	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	3,60 [1,46; 8,86]; 0,0053	
COVID-19 (PT)	9,00 [1,14; 71,04]; 0,0371	
Infektion der oberen Atemwege (PT)	8,00 [1,00; 63,96]; 0,0499	
Untersuchungen		
Untersuchungen (SOC)	1,60 [0,70; 3,63]; 0,2612	
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3,00 [0,61; 14,86]; 0,1785	
Kopfschmerzen (PT)	5,00 [0,58; 42,80]; 0,1418	

a: Für die Berechnung der Effektschätzer und die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und die Ergebnisse zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab herangezogen. Für die Berechnung des Effektschätzer und die Ableitung des Zusatznutzen der ABR behandelter Blutungen wurden die Ergebnisse der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und die Ergebnisse zu Monat 12 der aktiven Behandlung unter Marstacimab herangezogen.

b: Die Auswertungen zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung zeigen keine schweren UE und SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

c: Wie das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden (Version 8.0) darlegt, erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens anhand jeglicher UE.

ABR: Annualisierte Blutungsrate; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; EQ-5D VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; HAL: *Haemophilia Activities List, Version 2*; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*; ; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; pedHAL: *Pediatric Haemophilia Activities List*; PGIC-H: *Patient Global Impression of Change - Hemophilia*; PT: *Preferred Term*; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Im Rahmen der Studie BASIS traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Unter Marstacimab-Prophylaxe kam es in der Studie BASIS zu einer ausgeprägten Reduktion behandelter Blutungen. Die ABR sank von 19,78 unter Bedarfsbehandlung auf 1,39 unter Marstacimab-Prophylaxe, entsprechend einer Reduktion um rund 93 % (*Rate Ratio:* 0,07 [0,02; 0,19]; p < 0,0001).

Der Vorteil von Marstacimab gegenüber der Bedarfsbehandlung hinsichtlich der ABR behandelter Blutungen erwies sich als robust und konsistent über alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (52) (siehe Anhang 4-G). Unabhängig von der zugrunde gelegten Annahme zur Behandlung interkurrenter Ereignisse (z. B. präventive Infusionen, Dosisanpassungen, Behandlungsunterbrechungen), potenziellen Verzerrungsquellen (*Carry-over*-Effekt, Saisonalität) oder zum Umgang mit fehlenden Daten (konservative Imputation der Blutungsrate in nicht beobachteten Zeiträumen auf Basis der beobachteten Blutungsraten unter Marstacimab) zeigten sich vergleichbare Effektgrößen zur Primäranalyse. Die geschätzten *Rate Ratios* lagen in allen regulären Sensitivitätsanalysen zwischen 0,05 und 0,07.

Zur zusätzlichen Absicherung der Ergebnisse wurden *Tipping-Point*-Analysen durchgeführt (52) (siehe Anhang 4-G). Ziel dieser Analysen ist es zu prüfen, wie stark nicht beobachtete oder hypothetisch ungünstige Annahmen ausfallen müssten, um den statistisch signifikanten Unterschied zwischen Marstacimab und der Bedarfsbehandlung infrage zu stellen. Hierzu wurden in nicht oder nur unvollständig beobachteten Zeiträumen (z. B. nach Dosissteigerung, nach Behandlungsabbruch oder während Dosislücken ≥ 35 Tage) die Blutungsraten schrittweise simulativ erhöht. Die Analysen zeigten, dass hierfür ein extrem konservativer und klinisch nicht plausibler Anstieg der Blutungsrate um das 196-Fache erforderlich gewesen wäre. Ein derartiger Anstieg steht in keinem Verhältnis zu den im Studienverlauf tatsächlich beobachteten Blutungsereignissen. Damit zeigen die *Tipping-Point*-Analysen, dass die Studienergebnisse auch unter extremen, realitätsfernen Annahmen stabil bleiben.

Insgesamt untermauern diese Sensitivitätsanalysen den ausgeprägten Effekt von Marstacimab auf behandlungsbedürftige Blutungen und sprechen dafür, dass die beobachteten, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Marstacimab und der zVT nicht plausibel ausschließlich durch potenziell unterschiedliche Studienbedingungen der sequenziell durchgeführten Behandlungsphasen der Studie BASIS erklärbar sind.

Zusätzlich zeigen die im Dossier ergänzend im Anhang 4-G dargestellten Ergebnisse, dass die ABR von spezifischen Blutungen (wie z. B. Gelenkblutungen oder Zielgelenkblutungen) unter einer Prophylaxe-Behandlung mit Marstacimab jeweils um mehr als 80 % im Vergleich zur zVT reduziert wurden. Auch für diese Endpunkte bestehen keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation nach Krankheitstyp, sodass die Ergebnisse als auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar angesehen werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich auf einem nicht-randomisierten intra-individuellen Design basiert und somit methodische Unsicherheiten nicht ausgeschlossen werden können. Gleichwohl spricht das Ausmaß der beobachteten Effekte dafür, dass die Reduktion der Blutungsrate nicht ausschließlich durch systematische Verzerrungen erklärbar ist.

Die ausgeprägte Reduktion der Blutungsaktivität spiegelt sich konsistent auch in weiteren klinisch relevanten Endpunkten wider. So zeigte sich eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, vollständig blutungsfrei zu bleiben. Unter Marstacimab waren 54,2 % der Patienten ohne Blutungen gegenüber 2,1 % unter Bedarfsbehandlung, was einem entsprechend sehr großen Behandlungseffekt (RR: 26,0 [3,80; 177,68]; p = 0,0009) entspricht. Auch der Anteil der Patienten ohne Zielgelenke war unter Marstacimab im Vergleich zur zVT signifikant höher (RR: 1,74 [1,36; 2,23]; p < 0,0001), was einer Erhöhung um 74 % entspricht. Ohne Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation nach Krankheitstyp können die Ergebnisse auf Patienten mit Hämophilie B übertragen werden.

Darüber hinaus zeigten sich konsistente Verbesserungen aus Patientensicht. Der Anteil der Patienten mit einer globalen, PRO-Verbesserung (PGIC-H) war unter Marstacimab höher als unter Bedarfsbehandlung (RR: 1,81 [1,38; 2,38]; p < 0,0001). Damit wird die klinisch beobachtete Reduktion der Blutungsaktivität durch eine subjektiv wahrgenommene Gesamtentlastung aus Patientensicht unterstützt.

Für die funktionellen und generischen PRO HAL/pedHAL (Gesamtscore) sowie EQ-5D VAS waren die numerische Vorteile statistisch nicht signifikant (HAL: RR : 2,05 [0,83; 5,06]; p = 0,1200; pedHAL: RR: 3,06 [0,62; 15,04]; p = 0,1682; EQ-5D VAS: RR: 1,61 [0,83; 3,09]; p = 0,1563).

Die HAL-Instrumente bilden vor allem funktionelle Fähigkeiten und Alltagsaktivitäten ab. Diese werden in der Hämophilie jedoch häufig nicht nur durch die aktuelle Blutungsfrequenz bestimmt, sondern auch durch bereits bestehende Gelenkbeteiligung bzw. Arthropathie, langfristige Verhaltensanpassungen (z. B. Schonverhalten) und strukturelle Einschränkungen. Selbst wenn akute Blutungsereignisse rasch reduziert werden, kann sich eine messbare Verbesserung der Funktion daher zeitverzögert zeigen und innerhalb von 6 Monaten, insbesondere bei hoher Ausgangsbelastung, weniger deutlich ausfallen als bei den direkten Blutungsendpunkten.

Die EQ-5D VAS erfasst demgegenüber eine sehr globale Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Dadurch können sich hämophiliespezifische Verbesserungen im globalen Score nur in begrenztem Maße widerspiegeln, da der *Score* auch durch zahlreiche andere Faktoren beeinflusst wird (z. B. Begleiterkrankungen, allgemeines Wohlbefinden, tagesaktuelle Schwankungen). Gerade in kleineren Kollektiven kann die Sensitivität der EQ-5D VAS für hämophiliespezifische Verbesserungen daher begrenzt sein, sodass sich Verbesserungen weniger eindeutig als „Responder“ abbilden. Vor diesem Hintergrund ist die Responderzahl in beiden Phasen relativ gering: In der Beobachtungsphase waren 11 von 48 Patienten (22,1 %) Responder, in der aktiven Behandlungsphase nach 6 Monaten 17 von 48

Patienten (35,4 %). Aufgrund der niedrigen absoluten Ereigniszahl (etwa 11 vs. 17 Responder) und der insgesamt begrenzten Fallzahl (N = 48) ist die Effektschätzung unpräzise, sodass das KI breit ausfällt und den Nulleffekt einschließt (RR: 1,61 [0,83; 3,09]; p = 0,1563). Somit ist es plausibel, dass die fehlende statistische Signifikanz durch die Kombination aus kleiner Stichprobe, niedriger Responderzahl und begrenzter Messsensitivität des Instruments in diesem Kontext erklärbar ist.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Diese positiven Effekte von Marstacimab auf die Morbidität der Patienten spiegeln sich unmittelbar in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Für den Haem-A-QoL (Gesamtscore) erreichten Patienten unter Marstacimab signifikant 5,8-fach häufiger eine klinisch relevante Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber *Baseline* als unter Bedarfsbehandlung (RR: 5,80 [1,46; 23,05]; p = 0,0126). Damit liegen auch die Effekte in einer Größenordnung, die eine hohe klinische Relevanz nahelegt. Da keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation nach Krankheitstyp vorliegen, spricht dies für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Hämophilie B.

Die Analysen zur pädiatrischen Version des Haemo-QoL (Gesamtscore) erreichten keine statistische Signifikanz (RR: 3,44 [0,63; 18,68]; p = 0,1520). Dies ist vor allem durch die sehr geringe Fallzahl in der pädiatrischen Auswertung (N = 13 Patienten) und die damit verbundene geringe statistische Power erklärbar.

Verträglichkeit

In der 6-monatigen aktiven Behandlungsphase traten UE häufiger auf (64,6%) als in der Beobachtungsphase (33,3%; RR: 1,94; p = 0,0021). Dieser Unterschied wurde vor allem durch nicht schwere und nicht schwerwiegende Infektionen (einschließlich COVID-19 und obere Atemwegsinfekte) sowie Ereignisse aus administrationsbezogenen Ereigniskategorien getragen.

Schwere UE und SUE waren insgesamt selten und in beiden 6-monatigen Phasen gleich häufig. Therapieabbrüche aufgrund eines UE waren selten: Bis Monat 12 kam es bei 1 Patienten (2,1 %) zu einem Studienabbruch aufgrund eines Hautausschlags.

Das Sicherheitsprofil von Marstacimab stellt sich somit als günstig und gut handhabbar dar. Entsprechend waren in der Studie BASIS keine komplexen Dosisanpassungen oder zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen erforderlich (52). Diese Aspekte sind für Patienten von besonderer Relevanz, da sie sich unmittelbar auf die Alltagstauglichkeit, die Therapielast und die Planbarkeit der Behandlung auswirken. Dies ist insbesondere für Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren relevant, die bereits durch die Erkrankung und die bisherige Therapie erheblich belastet sind.

Die regelmäßige, und somit planbare, 1× wöchentliche, subkutane Prophylaxe mit Marstacimab reduziert die bislang unvorhersehbare, anlassbezogene Gabe von *Bypassing*-Präparaten bei Blutungsereignissen deutlich und vermindert damit erheblich die Behandlungslast der Patienten. Die in der Studie BASIS beobachtete hohe Therapietreue unter

Marstacimab unterstreicht die Alltagstauglichkeit dieses Therapieansatzes und ist als patientenrelevanter Aspekt zu berücksichtigen.

Vor diesem Hintergrund stellt Marstacimab eine hochwirksame prophylaktische Therapieoption dar, die die systembedingten Limitationen der zVT adressiert und sich insbesondere hinsichtlich Sicherheitsprofil, Anwendungshäufigkeit und klinischer Handhabbarkeit abgrenzt.

Ableitung des Zusatznutzens

Marstacimab adressiert bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren eine zentrale Limitation der zVT, die für den Großteil der Patienten aus einer rein bedarfsorientierten Behandlung mit *Bypassing*-Präparaten besteht. Während die bisherige Versorgung primär auf die Behandlung akuter Blutungsereignisse ausgerichtet ist, ermöglicht die prophylaktische Anwendung von Marstacimab eine nachhaltige Reduktion der Blutungsaktivität und zielt auf die präventive Vermeidung von Blutungen ab. In der Studie BASIS zeigte sich unter Marstacimab eine ausgeprägte Verringerung der Blutungsrate sowie eine deutlich höhere Rate an Blutungsfreiheit über den betrachteten Beobachtungszeitraum im Vergleich zur vorgelagerten Bedarfsbehandlung. Diese Reduktion klinisch besonders relevanter Blutungsereignisse ging mit einer Verringerung der Krankheitslast einher und spiegelte sich konsistent in PRO-Endpunkten wider. Zudem erwies sich das Sicherheitsprofil von Marstacimab insgesamt als günstig und gut handhabbar.

Die beobachteten Effekte betreffen damit unmittelbar patientenrelevante Morbiditätsendpunkte von hoher klinischer Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung wiederkehrender und potenziell schwerwiegender Blutungsereignisse. Trotz der Unsicherheiten, die sich aus dem nicht-randomisierten intra-individuellen Design der Studie BASIS sowie aus der begrenzten Patientenzahl der Teilpopulation der Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren ergeben, sprechen Größe, Konsistenz und Robustheit der Effekte für einen substanziellen therapeutischen Fortschritt gegenüber der bisherigen Versorgung.

Vor diesem Hintergrund ergibt sich für Marstacimab gegenüber der zVT bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der im Ausmaß mindestens beträchtlich ist**. Die prophylaktische Therapie mit Marstacimab stellt für diese Patientengruppe eine bislang nicht verfügbare Behandlungsoption dar, die mit einer relevanten Reduktion der Blutungsaktivität einhergeht und damit das Potenzial besitzt, die Krankheitslast wesentlich zu reduzieren und schwerwiegende krankheitsbedingte Ereignisse zu vermeiden.

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 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit Faktor-IX-Inhibitoren	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der im Ausmaß mindestens beträchtlich ist

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei der Recherche nach Studien zu Marstacimab zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit in Form von einer interventionellen Studie vorliegt. Der intra-individuelle Vergleich dieser Studie stellt die Grundlage für die Nutzenbewertung des vorliegenden Dossiers zu Marstacimab sowie auch der Zulassung dar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.4). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[21], Molenberghs 2010[22]).

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 STE (Burzykowski 2006[23]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[24]) 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

[21] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[22] 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.
[23] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[24] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Pfizer Europe MA EEIG. *Fachinformation Hympavzi® 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen Hympavzi® 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Mai 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 17. Juli 2025). In Kraft getreten am: 18. November* [online]. 2025 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
3. European Medicines Agency. *European public assessment report (EPAR): Hympavzi* [online]. 2024 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hympavzi.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19. Dezember* [online]. 2025 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
5. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. *Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH.* Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014; 12 (11): 1935–9. https://doi.org/10.1111/jth.12672.
6. Keipert C, Müller-Olling M, Gauly F, et al. *Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients.* Clinical and Translational Science. 2020; 13 (6): 1127–36. https://doi.org/10.1111/cts.12794.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Eftrenonacog alfa. 15. September* [online]. 2016 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenberwertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270 (Roctavian®). 15. Dezember* [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6067/2022-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Valoctocogene-roxaparvovec_D-876.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B). 19. Oktober* [online]. 2023 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6233/2023-10-19_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937.pdf.
10. Blanchette VS, McCready M, Achonu C, et al. *A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2003; 9 (Suppl. 1): 19–26.
11. Rodriguez-Merchan EC. *Musculoskeletal complications of hemophilia.* HSSJ. 2010; 6 (1): 37–42. https://doi.org/10.1007/s11420-009-9140-9.
12. O'Hara J, Walsh S, Camp C, et al. *The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia.* Health Economics Review. 2018; 8 (1): 1–7. https://doi.org/10.1186/s13561-018-0185-7.
13. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. *Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2018; 24 (Suppl. 6): 44–9. https://doi.org/10.1111/hae.13449.
14. Castaman G. *The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B.* Expert Review of Hematology. 2018; 11 (8): 673–83. https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1489719.
15. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, et al. *Joint protection in haemophilia.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2011; 17 (Suppl. 2): 1–23. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02615.x.
16. Ljung RCR. *Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B.* bjh British Journal of Haematology. 2008; 140 (4): 378–84. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06949.x.
17. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, et al. *Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2005; 11 (5): 452–8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01090.x.
18. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. *Haemophilia.* Nature Reviews Disease Primers. 2021; 7:45 : 1–19. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x.
19. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, et al. *Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States.* BJHaem - British Journal of Haematology. 2011; 152 (2): 211–6.
20. Zanon E, Manara R, Milan M, et al. *Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study.* Thrombosis Research. 2014; 134 (4): 851–5. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.005.
21. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. *Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV.* Blood. 2007; 110 (3): 815–25. https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435.
22. Zanon E, Pasca S. *Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years.* Blood Transfus. 2019; 17 (5): 378–84. https://doi.org/10.2450/2019.0253-18.
23. Bundesärztekammer. *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle* [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2026]. URL:

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.

24. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition* [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B). 1. August* [online]. 2023 [Zugriff: 07.042026. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/953/.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Concizumab (Hämophilie B, ≥ 12 Jahre, mit Faktor-IX-Inhibitoren)* [online]. 2025 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11979/2025-10-16_AM-RL-XII_Concizumab_D-1188_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-185 Fidanacogen elaparvovec zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. 31. Oktober*. 2023.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-087 Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B. 30. Juli*.
29. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. *Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature.* Quality of Life Research. 2021; 30 (3): 647–73. https://doi.org/10.1007/s11136-020-02688-y.
30. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. *Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).* Quality of Life Research. 2011; 20 (10): 1727–36. https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x.
31. Szende, A, Janssen, B and Cabases, J (Ed). *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht (NL)*. Dordrecht (NL): Springer Copyright 2014, The Editor(s) (if applicable) and the Author(s); 2014.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen* [online]. 2023 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6233/2023-10-19_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937_BAnz.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch*

(SGB V) Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A). 16. März [online]. 2023 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5902/2023-03-16_AM-RL-XII_Valoctocogen-Roxaparvovec_D-876_BAnz.pdf.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschussess über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon* [online]. 2017 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Givosiran* [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf.
36. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. *Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2004; 10 (5): 565–71. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.01016.x.
37. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. *Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2006; 12 (1): 36–46. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01186.x.
38. Kuijlaars IAR, van Emst M, van der Net J, et al. *Assessing the test-retest reliability and smallest detectable change of the Haemophilia Activities List.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2021; 27 (1): 108–12. https://doi.org/10.1111/hae.14226.
39. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. *Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2015; 21 (5): 578–84. https://doi.org/10.1111/hae.12642.
40. Pollak E, Mühlan H, Mackensen S von, et al. *The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2006; 12 (4): 384–92. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01292.x.
41. Mackensen S von, Bullinger M. *Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL).* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2004; 10 Suppl 1 : 17–25. https://doi.org/10.1111/j.1355-0691.2004.00875.x.
42. Bullinger M, Mackensen S von, Fischer K, et al. *Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2002; 8, Suppl. 2 : 47–54. https://doi.org/10.1046/j.1351-8216.2001.114.doc.x.
43. Mackensen S von, Eldar-Lissai A, Auguste P, et al. *Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2017; 23 (3): 383–91. https://doi.org/10.1111/hae.13140.

44. Rentz A, Flood E, Altisent C, et al. *Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2008; 14 (5): 1023–34. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01812.x.
45. Bullinger M, Globe D, Wasserman J, et al. *Challenges of Patient-Reported Outcome Assessment in Hemophilia Care – a State of the Art Review.* Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2009; 12 (5): 808–20. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00523.x.
46. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, et al. *Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 1999; 5 (6): 378–85. https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00347.x.
47. Burke T, Asghar S, O'Hara J, et al. *Clinical, humanistic, and economic burden of severe haemophilia B in adults receiving factor IX prophylaxis: findings from the CHESS II real-world burden of illness study in Europe.* Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021; 16 (1): 1–9. https://doi.org/10.1186/s13023-021-02152-1.
48. Carroll L, Benson G, Lambert J, et al. *Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom.* Patient Prefererence and Adherence. 2019; 13 : 941–57. https://doi.org/10.2147/PPA.S202773.
49. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al. *Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial.* Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017; 15 (11): 2115–24. https://doi.org/10.1111/jth.13811.
50. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - Dezember 2025* [online]. 2026 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2025.pdf.
51. European Medicines Agency. *Guideline for good clinical practice E6(R2)* [online]. 2016 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf.
52. Pfizer Inc. *Clinical Study Report B7841005: A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of marstacimab in participants with hemophilia A or B with inhibitors (BASIS)*. 2025.
53. Pfizer Inc. *Protocol B7841005. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. Statistical Analysis Plan (SAP). Version 6. 31 Januar*. 2023.
54. ClinicalTrials.gov. *NCT03938792- Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Participants with Severe Hemophilia A or Moderately Severe to Severe Hemophilia B* [online]. 2025 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03938792.
55. EU-CTR. *2018-003660-31 - An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A or B Patients With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis* [online]. 2025

[Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003660-31.
56. Matino D, Acharya SS, Taylor CT, et al. *Efficacy and safety of marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B with inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial.* Blood. 2026; 147 (9): 920–31. https://doi.org/10.1182/blood.2025031065.
57. Pfizer Inc. *Additional Anaysis B7841005: A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of marstacimab in participants with hemophilia A or B with inhibitors (BASIS)*. 2026.
58. DiMichele DM. *Inhibitors in haemophilia: a primer.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2000; 6 Suppl 1 : 38–40. https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2000.00045.x.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; Marstacimab (D-1152 + D-1153)* [online]. 2025 [Zugriff: 20.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1172/2025-06-10_Wortprotokoll_Marstacimab_D-1153.pdf.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; Concizumab (D-1187 + D-1188)* [online]. 2025 [Zugriff: 20.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1211/2025-09-09_Wortprotokoll_Concizumab_D-1188.pdf.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Concepts for the generation of routine practice data and their analysis for the benefit assessment of drugs according to §35a Social Code Book V (SGB V); IQWiG Reports – Commission No. A19-43* [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_routine-practice-data-for-the-benefit-assessment-of-drugs_rapid-report_v1-0.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[25]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[25] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. 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	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 16, 2026 [ppezv]
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.03.2026
Zeitsegment	1946 to March 16, 2026
Suchfilter	Keine

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or (h?emophil*).mp.	67414
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	822560
3	exp Factor VIII/ or (blood coagulation factor VIII or blood clotting factor VIII or factor VIII or factor 8 or FVIII).mp.	31607
4	2 and 3	4348
5	1 or 4	69102
6	marstacimab.mp.	44
7	(PF-06741086 or PF06741086 or PF 06741086).mp.	7
8	Hympavzi.mp.	7
9	6 or 7 or 8	43
10	5 and 9	38

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 11, 2026 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.03.2026
Zeitsegment	October 2024; 2005 to November 13, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;
Suchfilter	Keine

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or (h?emophil*).mp.	4573
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	36858
3	exp Factor VIII/ or (blood clotting factor 8 or blood clotting factor VIII or blood coagulation factor VIII or factor 8 or factor VIII or FVIII).mp.	1580
4	2 and 3	152
5	1 or 4	4616
6	marstacimab.mp.	14
7	(PF-06741086 or PF06741086 or PF 06741086).mp.	11
8	Hympavzi.mp.	0
8	6 or 7 or 8	20
9	5 and 9	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 16, 2026 [ppezv]
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.03.2026
Zeitsegment	1946 to March 16, 2026
Suchfilter	Keine

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or (h?emophil*).mp.	67414
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	822560
3	exp Factor VIII/ or (blood coagulation factor VIII or blood clotting factor VIII or factor VIII or factor 8 or FVIII).mp.	31607
4	2 and 3	4348
5	1 or 4	69102
6	marstacimab.mp.	44
7	(PF-06741086 or PF06741086 or PF 06741086).mp.	7
8	Hympavzi.mp.	7
9	6 or 7 or 8	43
10	5 and 9	38

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 11, 2026 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.03.2026
Zeitsegment	October 2024; 2005 to November 13, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;
Suchfilter	Keine

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp hemophilia/ or (h?emophil*).mp.	4573
2	exp Deficiency Diseases/ or deficien*.mp.	36858
3	exp Factor VIII/ or (blood clotting factor 8 or blood clotting factor VIII or blood coagulation factor VIII or factor 8 or factor VIII or FVIII).mp.	1580
4	2 and 3	152
5	1 or 4	4616
6	marstacimab.mp.	14
7	(PF-06741086 or PF06741086 or PF 06741086).mp.	11
8	Hympavzi.mp.	0
8	6 or 7 or 8	20
9	5 and 9	17

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	25.03.2026	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	Suchstrategie
	Intervention/treatment:	marstacimab OR PF-06741086 OR 06741086 OR "PF 06741086"
	Other terms	-
Treffer	12	

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	25.03.2026
Suchstrategie	marstacimab OR PF-06741086 OR PF06741086 OR "PF 06741086"
Treffer	3

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	CTIS
Internetadresse	www.euclinicaltrials.eu
Datum der Suche	25.03.2026
Suchstrategie	marstacimab, PF-06741086, PF06741086, PF 06741086
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	25.03.2026	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	Suchstrategie
	Intervention/treatment:	marstacimab OR PF-06741086 OR 06741086 OR "PF 06741086"
	Other terms	-
Treffer	12	

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	25.03.2026
Suchstrategie	marstacimab OR PF-06741086 OR PF06741086 OR "PF 06741086"
Treffer	3

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	CTIS
Internetadresse	www.euclinicaltrials.eu
Datum der Suche	25.03.2026
Suchstrategie	marstacimab, PF-06741086, PF06741086, PF 06741086
Treffer	2

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdaten-banksuche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1	NCT02974855 / B7841002 / 2016-001885-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974855	A3 Vergleichstherapie
2	NCT03363321 / B7841003 / 2017-001255-31	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363321	A3 Vergleichstherapie
3	NCT03938792 / B7841005 / 2018-003660-31	An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792	A5 Studientyp
4	NCT04878731 / B7841010	A PHASE 1, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, NON-CONTROLLED MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE OF PF-06741086 IN CHINESE ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04878731	A3 Vergleichstherapie
5	NCT02531815 / B7841001 / 2015-001821-17	A Randomized, Double-blind, Sponsor-open, Placebo-controlled, Single Intravenous Or Subcutaneous Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Pf-06741086 In Healthy Subjects And An Open-label Evaluation In Healthy Japanese Subjects; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02531815	A1 Studienpopulation
6	NCT05145127 / B7841007 / PHASE 3 ANTI-TFPI OLE / 2022-500470-33-00	AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF MARSTACIMAB PROPHYLAXIS IN SEVERE (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) HEMOPHILIA A PARTICIPANTS WITH OR WITHOUT INHIBITORS OR MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY ≤2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145127	A3 Vergleichstherapie

7	NCT04832139 / B7841009 / 2020-004369-38	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 4-PERIOD, 2-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE BIOEQUIVALENCE OF MARSTACIMAB (PF-06741086) PREFILLED SYRINGE DEVICE AND PREFILLED PEN DEVICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY ADULT MALE PARTICIPANTS; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04832139	A1 Studienpopulation
8	NCT05611801 / B7841008 / ANTI-TFPI PEDIATRIC STUDY / 2022-500495-65-00	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; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801	A3 Vergleichstherapie
9	NCT06703606 / B7841014 / NCT06703606	A PHASE 1B OPEN-LABEL NON-RANDOMIZED STUDY TO ASSESS THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF MARSTACIMAB TREATMENT FOLLOWING THE DISCONTINUATION OF EMICIZUMAB THERAPY IN ADOLESCENT AND ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A WITHOUT INHIBITORS; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06703606	A1 Studienpopulation
10	NCT07161687 / B7841012	HYMPAVZI S.C. INJECTION 150 mg Pen SPECIAL INVESTIGATION; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07161687	A3 Vergleichstherapie
11	NCT06992076 / QT2025001	Adult and Adolescent Hemophilia Patients Treated With Marstacimab: a Patient Experience Registry; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06992076	A7 Publikationstyp
12	NCT07101926 / 69HCL25_0342	Monitoring of Anti-TFPI in Hemophilia EUREKA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07101926	A3 Vergleichstherapie
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
13	2018-003660-31 / B7841005	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; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003660-31	A5 Studientyp
14	2017-001255-31 / B7841003	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31	A3 Vergleichstherapie

15	2016-001885-27 / B7841002	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECT(...); Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27	A3 Vergleichstherapie
Clinical Trials Information System (CTIS)			
16	NCT05145127 / B7841007 / 2022-500470-33-00	AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF MARSTACIMAB PROPHYLAXIS IN SEVERE (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) HEMOPHILIA A PARTICIPANTS WITH OR WITHOUT INHIBITORS OR MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY ≤2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500470-33-00	A3 Vergleichstherapie
17	NCT05611801 / B7841008 / 2022-500495-65-00	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; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500495-65-00	A3 Vergleichstherapie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1	NCT02974855 / B7841002 / 2016-001885-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974855	A3 Vergleichstherapie
2	NCT03363321 / B7841003 / 2017-001255-31	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363321	A3 Vergleichstherapie
3	NCT04878731 / B7841010	A PHASE 1, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, NON-CONTROLLED MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE OF PF-06741086 IN CHINESE ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04878731	A3 Vergleichstherapie
4	NCT02531815 / B7841001 / 2015-001821-17	A Randomized, Double-blind, Sponsor-open, Placebo-controlled, Single Intravenous Or Subcutaneous Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Pf-06741086 In Healthy Subjects And An Open-label Evaluation In Healthy Japanese Subjects; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02531815	A1 Studienpopulation
5	NCT05145127 / B7841007 / PHASE 3 ANTI-TFPI OLE / 2022-500470-33-00	AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF MARSTACIMAB PROPHYLAXIS IN SEVERE (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) HEMOPHILIA A PARTICIPANTS WITH OR WITHOUT INHIBITORS OR MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY ≤2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145127	A3 Vergleichstherapie
6	NCT04832139 / B7841009 / 2020-004369-38	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 4-PERIOD, 2-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE BIOEQUIVALENCE OF MARSTACIMAB (PF-06741086) PREFILLED SYRINGE DEVICE AND PREFILLED PEN DEVICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY ADULT MALE PARTICIPANTS; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04832139	A1 Studienpopulation

7	NCT05611801 / B7841008 / ANTI-TFPI PEDIATRIC STUDY / 2022-500495-65-00	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; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801	A3 Vergleichstherapie
8	NCT06703606 / B7841014 / NCT06703606	A PHASE 1B OPEN-LABEL NON-RANDOMIZED STUDY TO ASSESS THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF MARSTACIMAB TREATMENT FOLLOWING THE DISCONTINUATION OF EMICIZUMAB THERAPY IN ADOLESCENT AND ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A WITHOUT INHIBITORS; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06703606	A1 Studienpopulation
9	NCT07161687 / B7841012	HYMPAVZI S.C. INJECTION 150 mg Pen SPECIAL INVESTIGATION; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07161687	A3 Vergleichstherapie
10	NCT06992076 / QT2025001	Adult and Adolescent Hemophilia Patients Treated With Marstacimab: a Patient Experience Registry; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06992076	A7 Publikationstyp
11	NCT07101926 / 69HCL25_0342	Monitoring of Anti-TFPI in Hemophilia EUREKA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07101926	A3 Vergleichstherapie
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
12	2017-001255-31 / B7841003	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31	A3 Vergleichstherapie
13	2016-001885-27 / B7841002	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECT(...); Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27	A3 Vergleichstherapie

Clinical Trials Information System (CTIS)			
14	NCT05145127 / B7841007 / 2022-500470-33-00	AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF MARSTACIMAB PROPHYLAXIS IN SEVERE (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) HEMOPHILIA A PARTICIPANTS WITH OR WITHOUT INHIBITORS OR MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY ≤2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500470-33-00	A3 Vergleichstherapie
15	NCT05611801 / B7841008 / 2022-500495-65-00	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; Zugriffsdatum: 25.03.2026; Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500495-65-00	A3 Vergleichstherapie

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in 4.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 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 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BASIS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Marstacimab für die Routineprophylaxe bei Probanden mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Aktivität ≤ 1 %) und mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 %), in allen Fällen sowohl mit als auch ohne Inhibitoren, im Alter von 12-75 Jahren zu zeigen. Die Studie vergleicht die Behandlung von Probanden mit ihrer jeweiligen verordneten Faktorersatz- oder *Bypass*-Therapie während einer 6-monatigen Beobachtungsphase mit einer darauffolgenden 12-monatigen aktiven Behandlungsphase, in der Marstacimab prophylaktisch verabreicht wird.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, *crossover*, offene, multizentrische Studie mit etwa 145 jugendlichen und erwachsenen Probanden (ca. 20 % Jugendliche) mit schwerer Hämophilie A oder B mit und ohne Inhibitoren. Diese Studie vergleicht die Behandlung der Probanden mit ihrer verschriebenen Faktorersatz- und *Bypass*-Therapie während einer 6-monatigen Beobachtungsphase mit einer 12-monatigen aktiven Behandlungsphase, in der die Probanden eine Prophylaxe mit Marstacimab erhielten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	<u>Protokolländerung 7 vom 24.03.2022</u> • Verschiebung des Endpunkts „Gesamtverbrauch des Koagulationsfaktors oder *Bypass*-Produkts“ von sekundär zu tertiär/explorativ, da die Bestimmung von äquivalenten Messeinheiten zwischen Faktorersatzprodukten und *Bypass*-Präparaten nicht umsetzbar ist • Entfernung von „Prozentsatz von Probanden ohne behandelte Blutungsepisoden“ aus den sekundären Endpunkten <u>Protokolländerung 6 vom 13.07.2021</u> • Änderung der Einschlusskriterien, um mehr Hämophilie B-Patienten aufnehmen zu können: o Koagulationsfaktoraktivität für Hämophilie B-Patienten (von ≤ 1 % auf ≤ 2 %) o Empfehlung: mindestens 4 (zuvor 6) Blutungsepisoden in den letzten 6 Monaten für Hämophilie B-Patienten • Ergänzung von UESI

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ersetzung des MMRM mit einem Wilcoxon-*Signed Rank-Test* für alle kontinuierlichen Endpunkte im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen <u>Protokolländerung 5 vom 20.11.2020</u> • Erhöhung des minimalen Körpergewichts von 30 kg auf 35 kg als Einschlusskriterium, um das Risiko einer Abnahme von > 1 % des geschätzten Gesamtvolumens an Blut zu minimieren • Ergänzung der vorherigen Behandlung mit einer Gentherapie für Hämophilie als Ausschlusskriterium <u>Protokolländerung 4 vom 08.06.2020</u> • Ergänzung eines minimalen Körpergewichts von 30 kg als Einschlusskriterium nach Rückmeldung der AIFA, da die Dosierung von Marstacimab nicht gewichtsbasiert erfolgt • Entfernung von „b. Fibrinogenlevel < *Lower Limit of Normal* (LLN)“ aus Ausschlusskriterium 5 und Entfernung des gesamten Ausschlusskriteriums 6 („Abnormale Koagulationsaktivität definiert als Prothrombin Zeit (PT) > 1,25 × ULN.“), da diese Kriterien nicht für das *Screening* zur Studienaufnahme, sondern für den Beginn der Medikamentenverabreichung in der aktiven Behandlungsphase relevant sind <u>Protokolländerung 3 vom 12.03.2020</u> • Restriktion zur Aufnahme von Prophylaxe-Patienten aus ausschließlich außerhalb der USA und Kanada wurde gemäß US-amerikanischer FDA aufgehoben <u>Protokolländerung 2 vom 12.11.2019</u> • Erhebung kann für den gesamten Studienzeitraum auch durch ein Papiertagebuch erfolgen, sollte sich die Verfügbarkeit des elektronischen Tagebuchs in einer Region verspäten • Ergänzung 2 primärer Verträglichkeitsendpunkte auf Basis der wissenschaftlichen Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel CHMP vom Januar 2019: o Inzidenz und Schwere thrombotischer Mikroangiopathie o Disseminierte intravaskuläre Koagulation/Verbrauchskoagulopathie • Ergänzung zu Einschlusskriterium 4, um Patienten mit vorherigen, dokumentierten, hochtitrigen Inhibitoren, für die eine weitere Faktorersatztherapie nicht infrage kommt, für einen Studieneinschluss in Erwägung ziehen zu können:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Probanden, bei denen dokumentierte Inhibitoren während einer Faktorersatztherapie vorliegen, die aber nicht die quantitativen Kriterien aus obigem Stichpunkt zum Zeitpunkt des *Screenings* erfüllen (z. B. Probanden mit einem vorherigen dokumentierten hochtitrigen Inhibitor [≥ 5 BU/mL] deren Zustand eine erneute Faktorersatztherapie ausschließt) werden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. <u>Protokolländerung 1 vom 25.04.2019</u> • Ausschlusskriterium für eGFR wurde von 60 auf 30 mL/min/1,73 m^2 geändert. Dies geschah auf Anfrage der FDA, um auch Probanden mit moderater Niereninsuffizienz zu evaluieren. • Emicizumab, da erst kürzlich zugelassen, wurde als unzulässige Therapie während der aktiven Behandlungsphase hinzugefügt
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> **Alter:** 1. 12-74 Jahre und ≥ 35 kg Körpergewicht zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. **Krankheitsmerkmale:** 2. Schwere Hämophilie A oder schwere bis mittelschwere Hämophilie B (FVIII-Aktivität < 1 % bzw. FIX-Aktivität ≤ 2 %), dokumentiert durch entweder historische oder direkt vor Studienaufnahme durchgeführte Laboruntersuchungen. 3. Probanden in der **<u>Non-Inhibitor Kohorte</u>** müssen weiterhin folgende Kriterien erfüllen: • Keine nachweisbare oder dokumentierte Historie von Inhibitoren (≥ 0,6 BU/mL oder weniger als die ULN des Testlabors) gegen FVIII oder FIX vor der Aufnahme in die Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erhalt von Routineprophylaxe (definiert als Behandlung mittels intravenöser Injektion von Faktorkonzentrat, um Blutungen zu verhindern) mit FVIII/FIX-Ersatzprodukten bei einer Therapieadhärenz von mindestens 80 % mit dem geplanten Prophylaxe-Programm in einem 6-monatigen Zeitraum vor Studieneintritt, sowie die Bereitschaft während der Beobachtungsphase weiterhin eine Routineprophylaxe zu erhalten. ODER • Erhalt einer Bedarfsbehandlung mit ≥ 6 akuten Blutungsepisoden in den 6 Monaten vor Studieneintritt (spontan oder traumatisch), für die eine Koagulationsfaktor-Infusion benötigt wurde, sowie die Bereitschaft während der Beobachtungsphase weiterhin eine Bedarfsbehandlung zu erhalten. Chirurgische Blutungsepisoden sind von diesem Kriterium ausgeschlossen. 4. Probanden in der **Inhibitor Kohorte** müssen weiterhin folgende Kriterien erfüllen: • Dokumentation eines aktuellen hochtitrigen Inhibitors (≥ 5 BU/mL) oder eines aktuellen niedrigtitrigen Inhibitors (< 5 BU/mL) refraktär zu FVIII- oder FIX-Ersatzprodukten und mit einer FVIII- oder FIX-Regeneration von < 60 % des erwarteten Wertes innerhalb von 6 Monaten vor Eintritt in die Beobachtungsphase • Probanden, bei denen dokumentierte Inhibitoren während einer Faktorersatztherapie vorliegen, die aber nicht die quantitativen Kriterien aus obigem Stichpunkt zum Zeitpunkt des *Screenings* erfüllen (z. B. Probanden mit einem vorherigen dokumentierten hochtitrigen Inhibitor [≥ 5 BU/mL] deren Zustand eine erneute Faktorersatztherapie ausschließt) werden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. • Erhalt einer Bedarfsbehandlung mit ≥ 6 (Hämophilie A) bzw. ≥ 4 (Hämophilie B) akuten Blutungsepisoden in den 6 Monaten vor Studieneintritt (spontan oder traumatisch), für die eine Behandlung mit *Bypass*-Faktor benötigt wurde, sowie die Bereitschaft während der Beobachtungsphase weiterhin eine Bedarfsbehandlung zu erhalten. Chirurgische Blutungsepisoden sind von diesem Kriterium ausgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Probanden, die die obigen Blutungskriterien erfüllen und eine Routineprophylaxe erhalten (mind. 80 %- Therapieadhärenz) können von Fall zu Fall als geeignet für einen Studieneinschluss betrachtet werden. **Geschlecht:** 5. Männlich **Einverständniserklärung:** 6. Proband oder gesetzlich bevollmächtigter Vertreter oder Betreuer des Probanden, der in der Lage ist, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen (oder ggf. die Zustimmung eines Minderjährigen), die die Einhaltung der im Dokument zur Einwilligung nach Aufklärung und im Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet <u>Ausschlusskriterien:</u> **Gesundheitszustand:** 1. Vorangegangene oder derzeitige Behandlung oder Vorgeschichte von Koronararterienerkrankungen, venösen oder arteriellen Thrombosen (CTCAE-Grad > 1) oder ischämischen Erkrankungen (außer Katheter-assoziierter Thrombose) 2. Bekannter geplanter chirurgischer Eingriff während des Studienzeitraums 3. Anderer bekannter Hämostasedefekt als Hämophilie A oder B 4. Abnormal Nieren- oder Leberfunktion, definiert durch die folgenden Laborwerte während des *Screening*s: • ALT > 2 × ULN • Bilirubin > 1,5 × ULN (isoliertes Bilirubin > 1,5 × ULN wird akzeptiert, wenn es fraktioniert ist und das direkte Bilirubin < 35 % beträgt) • Aktuelle instabile Leber- oder biliäre Erkrankung nach Bestätigung durch den Prüfarzt, definiert als Vorliegen von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder gastrische Varizen, anhaltende Ikterus oder Zirrhose • Serumalbumin unter dem LLN • eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2 5. Abnormale hämatologische Werte, definiert durch die folgenden Labortests während des *Screenings*: • Anzahl Thrombozyten < 100.000/uL • Hämoglobinwert < 10 g/dL

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Andere akute oder chronische medizinischen oder psychiatrischen Erkrankungen einschließlich kürzlicher (innerhalb des letzten Jahres) oder aktiver Suizidgedanken oder Verhalten oder abnormale Laborwerte, die das mit der Studienteilnahme oder der Administration des zu untersuchenden Arzneimittels assoziierte Risiko erhöhen oder mit der Interpretation der Studienergebnisse in Konflikt stehen können und so, nach Ermessen des Prüfarztes, den Probanden ungeeignet für die Teilnahme an der Studie machen 7. QTcF > 450 msec für männliche Probanden oder QTcF > 480 msec 8. Probanden mit Hypersensitivität oder einer allergischen Reaktion gegenüber Hamsterprotein oder anderen Bestandteilen des Studienmedikaments **Vorherige/Begleittherapie:** 9. Aktuelle Routineprophylaxe mit *Bypass*-Präparat (z. B. aPCC, BYCLOT®, PCC oder FVIIa), non-Koagulations- und non-Faktorersatztherapie (z. B. Emicizumab) oder jegliche vorherige Behandlung mit einer Gentherapie zur Behandlung von Hämophilie • Probanden mit Inhibitoren, die prophylaktisch mit einem *Bypass*-Präparat behandelt werden, werden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. • Probanden, die zuvor eine non-faktorbasierte Therapie für Hämophilie (z. B. Fitusiran, Concizumab, Emicizumab) erhalten haben, werden von Fall zu Fall und nur nach Diskussion und Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Pfizers medizinischem Monitor für einen Studieneinschluss in Erwägung gezogen. 10. Reguläre Begleittherapie mit immunomodulatorischen Medikamenten (z. B. IV Immunglobuline, Routine systemische Kortikosteroide, Rituximab). 11. Laufende oder geplante Immuntoleranzinduktion während der Beobachtungs- oder aktiven Behandlungsphase oder Prophylaxe mit FVIII- oder FIX-Ersatztherapie zu jeglicher Zeit nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation während der aktiven Behandlungsphase. **Vorherige/aktuelle Erfahrung in klinischen Studien** 12. Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparat(en) oder Prüfimpfstoff(en) innerhalb von 30 Tagen (oder entsprechend den lokalen Anforderungen) oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn oder während der Studienteilnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Vorherige Behandlung mit Marstacimab im Rahmen der Studien B7841002 und B7841003 **Diagnostische Untersuchungen** 14. Anzahl CD4 Zellen ≤ 200/uL falls HIV-positiv 15. *Screening* 12-Kanal- EKG, das klinisch relevante Abnormalitäten aufzeigt, die die Sicherheit des Probanden oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnte **Andere Ausschlusskriterien** 16. Mitarbeiter des Prüfzentrums, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind und ihre Familienangehörigen, Mitarbeiter des Prüfzentrums, die anderweitig vom Prüfer überwacht werden oder Probanden, die Mitarbeiter von Pfizer sind, einschließlich ihrer Familienangehörigen, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Globale, multizentrische Studie mit 52 Zentren in 19 Ländern: Bulgarien (2 Zentren), China (3 Zentren), Frankreich (1 Zentrum), Hong Kong (2 Zentren), Indien (3 Zentren), Italien (3 Zentren), Japan (2 Zentren), Kanada (3 Zentren), Republik Korea (3 Zentren), Kroatien (1 Zentrum), Mexiko (1 Zentrum), Oman (2 Zentren), Russische Föderation (1 Zentrum), Saudi Arabien (1 Zentrum), Serbien (5 Zentren), Südafrika (1 Zentrum), Spanien (5 Zentren), Türkei (11 Zentren) und die USA (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Studienintervention: **Name der Intervention:** PF-06741086 (Marstacimab) **Typ:** *Biological Product* **Dosierungsform:** Injektion **Dosisstärke:** 150 mg/mL **Dosierung**: 300 mg Initialdosis, dann 150 mg 1× wöchentlich 300 mg 1× wöchentlich (wenn die Eskalationskriterien erfüllt sind) **Verabreichungsform:** Subkutane Injektion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Investigational medicinal product und non-investigational medicinal product: IMP **Sourcing:** Zentral vom Sponsor zur Verfügung gestellt **Verpackung und Etikettierung:** Die Studienintervention wird als sterile flüssige Injektionslösung in einer Fertigspritze für den einmaligen Gebrauch geliefert. Jede Packung wird entsprechend den länderspezifischen Anforderungen etikettiert. <u>Vergleichsintervention</u>: **Standardbehandlung:** Vorherige Bedarfsbehandlung • Inhibitor Kohorte o rFVIIa o PCC o aPCC o FEIBA® o BYCLOT® (in Regionen, wo verfügbar) • Non-Inhibitor Kohorte o FVIII-Ersatztherapie o FIX-Ersatztherapie Vorherige Prophylaxe-Behandlung • Inhibitor Kohorte o IV-Injektion des *Bypass*-Präparats zur Prävention von Blutungen • Non-Inhibitor Kohorte o FVIII-Ersatztherapie o FIX-Ersatztherapie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** • ABR der behandelten Blutungsereignisse (primärer Wirksamkeitsendpunkt) **Verträglichkeitsendpunkte:** • UE und SUE • Inzidenz und Schwere thrombotischer Ereignisse • Inzidenz und Schwere thrombotischer Mikroangiopathie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Disseminierte intravaskuläre Koagulation/Verbrauchskoagulopathie • Immunogenität (Inzidenz von *Antidrug Antibodies* und klinisch signifikant persistierenden neutralisierenden Antikörpern gegen Marstacimab) • Inzidenz und Schwere von Reaktionen an der Einstichstelle • Veränderung in körperlichen Untersuchungen und Vitalzeichen • Inzidenz klinisch signifikanter Anomalien in Laborwerten • Inzidenz schwerer Hypersensitivität und anaphylaktischen Reaktionen **Sekundäre Endpunkte:** • Inzidenz von Gelenkblutungen • Inzidenz spontaner Blutungen • Inzidenz von Blutungen in Zielgelenken • Inzidenz aller Blutungen (behandelt und unbehandelt) • Veränderungen in Gelenken, gemessen mittels des HJHS • Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL • HAL bzw. pedHAL • PGIC-H • EQ-5D-5L **Tertiäre/Explorative Endpunkte:** • Marstacimab-Konzentrationen (Tal sowie post-Dosis) über die Dauer der Studie • Veränderungen in Biomarkern über die Dauer der Studie: *TFPI, Peak Thrombin*, Prothrombin 1+2, D-dimer, Prothrombinzeit • HLIQ • Anzahl der Zielgelenke • Gesamtverbrauch des Koagulationsfaktors oder *Bypass*-Produkts
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. 3b)
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Inhibitor Kohorte, in der Marstacimab-Prophylaxe mit einer Bedarfsbehandlung verglichen wird, wurde eine Stichprobengröße von 25 auswertbaren Probanden projiziert, um eine Power von ≥ 90 % (einseitiger Test mit $\alpha = 0{,}025$) für den Nachweis der Überlegenheit der Marstacimab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung in Bezug auf den Unterschied in der ABR der behandelten Blutungen unter Verwendung eines negativen Binomialmodells mit Messwiederholung via GEE-Herangehensweise mit *log-Link*-Funktion zu erzielen. Zur Ableitung des Stichprobenumfangs wurde eine Simulation durchgeführt, bei der eine negative Binomialverteilung für die mittlere Anzahl von Blutungen von 4 über die 12 Monate für die Marstacimab-Prophylaxe und 12,5 für die Bedarfsbehandlung über die 6 Monate angenommen wurde, wobei die Varianzen für beide Behandlungen als das 6-fache des Mittelwerts angenommen wurden. Die Korrelation zwischen den beiden Beobachtungen der Blutungszahlen für denselben Probanden wurde mit 0,2 angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Typ-I-Fehlerrate von 2-seitig 0,05 wurde auf jede der 3 Populationen (Inhibitor-Kohorte; non-Inhibitor-Kohorte mit vorheriger Bedarfsbehandlung sowie mit vorheriger Prophylaxe) separat aufgeteilt. Daher haben die Analysen nach Abschluss der non-Inhibitor-Kohorten (mit vorheriger Bedarfsbehandlung sowie mit vorheriger Prophylaxe) keinen Einfluss auf den Typ-I-Fehler für die Inhibitor Kohorte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher wurde keine Randomisierung durchgeführt.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. Daher waren: a) die Probanden nicht verblindet b) die Prüfärzte nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem mITT-*Analysis*-Set. Dieses Set umfasst alle Probanden, die die Beobachtungsphase abgeschlossen und mindestens eine Dosis Marstacimab in der aktiven Behandlungsphase erhalten haben. Analysen zur Verträglichkeit basieren auf dem *All Safety Analyse*-Set. Dieses Set umfasst alle Probanden mit vorheriger Prophylaxetherapie, die mindestens eine Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung während der Beobachtungsphase erhalten haben sowie alle Probanden mit vorheriger Bedarfsbehandlung, die jegliche Prozeduren für Visite 2 (*Baseline*-Beobachtungsphase) absolviert haben. **Analysen für Zählendpunkte** <u>Blutungsendpunkte</u> Für den Test auf Überlegenheit von Marstacimab-Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung für verschiedene Blutungsendpunkte (behandelte, spontane, Gelenks-, Zielgelenks- und jegliche Blutungen) wurde ein negativ binomiales Regressionsmodell mit Messwiederholung via GEE-Herangehensweise und *log*-*Link*-Funktion verwendet. In diesem Modell ist die Anzahl an Blutungen die Antwortvariable und die Behandlungsart (Marstacimab-Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) ein Faktor. Die Behandlungsdauer in *log* Jahren wird als *Offset*-Variable verwendet, um die unterschiedliche Behandlungsdauern zu berücksichtigen. Die Kovarianzmatrix wurde dabei als unstrukturiert spezifiziert. Behandlungsunterschiede in der mittleren ABR wurden durch Kontraste innerhalb des Interaktionsterms bestimmt. Die Überlegenheit gilt als bestätigt, falls die obere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für die mittlere ABR-Ratio (Marstacimab-Prophylaxe / Bedarfsbehandlung) unter der präspezifizierten Schwelle von 0,5 liegt. Nach etablierter Nichtunterlegenheit erfolgte ein Test auf Überlegenheit mit dem oben beschriebenen Modell. <u>Andere Zählendpunkte:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die Auswertung des weiteren Zählendpunkts „Anzahl der Zielgelenke“ wurden folgende deskriptive Statistiken berichtet: Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Q1 und Q3 der beobachteten Anzahl über die Dauer der Behandlung pro Proband. **Analysen für binäre Endpunkte** Für die Auswertung der binären Endpunkte zu *Baseline*-/ demografischen Daten und Verträglichkeitsendpunkten wurden folgende deskriptive Statistiken berichtet: Anzahl nicht-fehlender Beobachtungen sowie absolute und relative Häufigkeiten der beobachteten Endpunkte. **Analysen für kontinuierliche Endpunkte** Für die HJHS und sämtliche PRO-Endpunkte, mit Ausnahme des HLIQ, wurde eine non-parametrische Analyse durchgeführt. Die Veränderung von *Baseline* zu 6 Monaten wurde zwischen den Behandlungen während der Beobachtungsphase und der aktiven Behandlungsphase mittels eines Wilcoxon- *Signed Rank-Tests* verglichen. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Veränderung von *Baseline* zum jeweiligen Ende der Behandlung. Für die folgenden Endpunkte (HJHS-Gesamtscore, Haem-A-QoL- und Haemo-QoL-Gesamtscore, Haem-A-QoL Domäne körperliche Gesundheit, HAL-/pedHAL-Gesamtscore und PGIC-H) wurden fehlende Werte unter der MAR- Annahme via MI imputiert. Für die Domänen oder Komponentenscores (9 in Haem-A-QoL, 12 in Haemo-QoL, 10 in HAL und 7 in pedHAL) wurden für fehlende Werte der Wert zu Monat 6 der Beobachtungsphase imputiert. **Analysen für kategoriale Endpunkte:** Für jede Ausprägung der kategorialen Variablen wurden Anzahl und prozentuale Anteile erhoben.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Variablen durchgeführt: • Alter • Hämophilie-Typ • geografische Region • Abstammung • ethnische Zugehörigkeit
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine einarmige Studie handelt, fand keine Randomisierung statt. Im Folgenden werden daher die Anzahl der Patienten mit Inhibitoren nach Studienphase berichtet. **Beobachtungsphase** a) *Screening* abgeschlossen: n = 60 b) Behandlung erhalten: n = 60 c) Analyse des primären Zielkriteriums: n = 48 (mITT) **Aktive Behandlungsphase** b) Behandlung erhalten: n = 51 c) Analyse des primären Zielkriteriums: n = 48 (mITT)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flowchart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: 09.03.2020 (erster Patient, erste Visite) 17.04.2023 (letzter Patient, letzte Visite [non-Inhibitor-Kohorte])
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

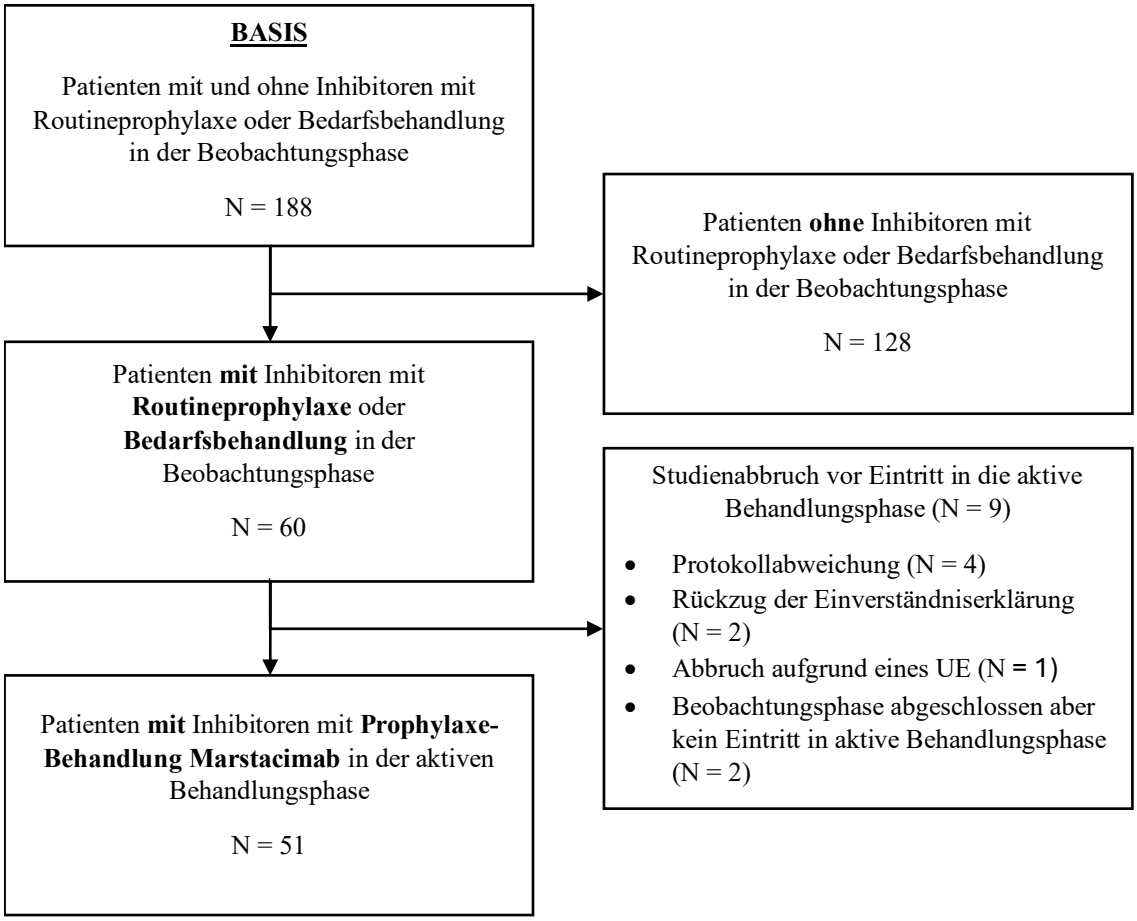

Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie BASIS
N: Anzahl an Patienten

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BASIS

Studie: BASIS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Full Clinical Study Report B7841005 Version 2.0, 28 August 2023 An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis	A
Protocol B7841005 Final Protocol Amendment 7, 24 March 2022 Protocol Title: An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis	B
B7841005 Statistical Analysis Plan Version 6, 31 January 2023 An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie BASIS ist eine nicht-randomisierte Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Studie BASIS verläuft nicht parallel, sondern konsekutiv.

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Studie BASIS verläuft konsekutiv und ist in Bezug auf die Patienten identisch. Dadurch sind die prognostischen Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen gleichverteilt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BASIS ist eine offene, nicht-randomisierte Studie (A, B, C).

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die BASIS ist eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Neben dem offenen Studiendesign finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Blutungsereignisse (ABR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BASIS ist eine offene, nicht-randomisierte Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BASIS ist eine offene, nicht-randomisierte Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körperliche Funktionsfähigkeit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BASIS ist eine offene, nicht-randomisierte Studie (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualiät

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BASIS ist eine offene, nicht-ranomisierte Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BASIS ist eine offene, nicht-randomisierte Studie (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

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

---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. 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, zum Beispiel. 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.*

- *Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel
- *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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem 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

Zum Beispiel
- *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 in der Regel 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: