

Kurzfassung

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

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

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

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

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

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

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

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

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

Methoden

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

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

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

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

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

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

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

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

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

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

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

Indikationsregister

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

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

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

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

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

Eignung der Register als Datenquelle für die AbD

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

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

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

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

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

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

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

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

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

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

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

Auswertung der Daten

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

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

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

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

Fazit

Das Konzept zur AbD für Marstacimab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

	Fragestellung 1	Fragestellung 2
P(opulation)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren
I(ntervention)	Marstacimab ^a	
C(omparison)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab ^a	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten ^a
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen - behandelte Blutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Bildung von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Hemmkörpern - thromboembolische Ereignisse - Hypersensitivitätsreaktionen 	
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII bzw. Faktor IX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>		

Art und Methodik der Datenerhebung

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

Dauer und Umfang der Datenerhebung

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

Auswertung der Datenerhebung

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

Stellenwert der AbD zu Evidenzgenerierung

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

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

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

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

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