

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) –

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar chart with 18 segments. The first 15 segments are light blue, and the last 3 are dark blue. The text 'ABD-KONZEPT' is written in white on the first 15 segments.

ABD-KONZEPT

Projekt: A22-83

Version: 1.0

Stand: 13.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1497

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.08.2022

Interne Projektnummer

A22-83

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zum AbD-Konzept. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden. Für die Inhalte des AbD-Konzepts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Tobias Becker, Lukas Weck und 1 weitere Person.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden.

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Katharina Hirsch
- Ulrike Lampert
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Etranacogen Dezaparvovec, Hämophilie B, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Etranacogene Dezaparvovec, Hemophilia B, Benefit Assessment, Concept

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
5 Ergebnisse	7
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec.....	7
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	7
5.3 Verfügbare Datenquellen	11
5.3.1 Informationsbeschaffung	11
5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec..	11
5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen	11
5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen	11
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	12
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	14
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	14
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	15
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	15
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	17
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	17
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register	17
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....	22
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	22
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	22
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	23

5.5.2	Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	24
5.5.3	Auswertung der Daten	34
5.6	Auswirkungen einer Anpassung des Anwendungsgebiets von Etranacogen Dezaparvovec gemäß Positive Opinion	38
6	Diskussion	40
7	Fazit	43
8	Literatur	46
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung	53
Anhang B	Suchstrategien	54
B.1	Bibliografische Datenbanken	54
B.2	Studienregister	54
Anhang C	Rückmeldung zum Deutschen Hämophileregister.....	56
Anhang D	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register	77
Anhang E	Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie	79
Anhang F	Benötigte Stichprobengröße für verschiedene ABRs unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie	80
Anhang G	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	xix
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Etranacogen Dezaparvovec	12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	15
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	43
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern	53
Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie.....	79
Tabelle 8: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene annualisierte Blutungsraten (ABRs) unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung	28
Abbildung 2: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 25 %	29
Abbildung 3: Stichprobengröße für ABR von 0,8 unter Etranacogen Dezaparvovec	32
Abbildung 4: Stichprobengrößen bei einer 1:4-Rekrutierung (Intervention:Vergleichstherapie)	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
ABR	annualisierte Blutungsrate
DHG	Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.
DHR	Deutsches Hämophileregister
DHRV	Verordnung über das Deutsche Hämophileregister
EAHC	Executive Agency for Health and Consumers
EMA	European Medicines Agency
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance system
EU CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gc	Genkopien
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V.
IGH	Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V.
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Patienten, Intervention, Comparator, Outcome
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SP	Studienprotokoll
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFG	Transfusionsgesetz
UE	unerwünschtes Ereignis
WBDR	World Bleeding Disorders Registry
WFH	World Federation of Hemophilia

Abkürzung	Bedeutung
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.08.2022 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 Etranacogen Dezaparvovec beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec ergibt sich die folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-Adeno-assoziiertes-Virus-vom-Serotyp-5(AAV5)-Antikörpertiter unter 1:700 erlauben

Gemäß der vom G-BA konkretisierten Patientenpopulation sollen Patienten mit einem Antikörpertiter von über 1:700 gegen den Vektor AAV5 nicht mit Etranacogen Dezaparvovec behandelt werden. Der Anti-AAV5-Antikörpertiter ist demnach ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für bzw. gegen die Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec. Zwar ist nicht abschließend belegt, dass der Anti-AAV5-Antikörpertiter keine relevante Auswirkung hat, zugunsten der Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenpopulation jedoch trotz der verbleibenden Unsicherheit im vorliegenden Konzept nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
- Zum jetzigen Zeitpunkt schränkt das vorgeschlagene Anwendungsgebiet formal nicht nach Hämophilie-Schweregraden ein, so dass Patienten mit Hämophilie B in allen Krankheitsstadien umfasst sein können, also auch Patienten mit leichter Hämophilie B, die für eine alleinige Bedarfsbehandlung in Frage kommen, sowie Patienten mit einer moderaten oder schweren Erkrankung.

- Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen.
- Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend.
- Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Am 15.12.2022 hat die European Medicines Agency (EMA) eine Zulassungsempfehlung für Etranacogen Dezaparvovec ausgesprochen. Im vorliegenden Konzept wurde die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Diese weicht von dem von der EMA empfohlenen Anwendungsgebiet ab. Die Auswirkungen auf das vorliegende Konzept sind unten im Abschnitt „Auswirkungen einer Änderung der Population gemäß Positive Opinion“ beschrieben.

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec
- 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

Etranacogen Dezaparvovec ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht in der EU zugelassen.

In den USA ist Etranacogen Dezaparvovec für erwachsene Patienten mit Hämophilie B zugelassen, die derzeit eine Faktor-IX-Prophylaxetherapie anwenden, oder derzeit oder in der Vergangenheit lebensbedrohliche Blutungen oder wiederholte schwerwiegende Spontanblutungen haben bzw. hatten.

Im Approval Letter der FDA wird die folgende Datenerhebung beauftragt: Durchführung einer Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs des Blutungsrisikos aufgrund der ausbleibenden Wirkung von Etranacogen Dezaparvovec und vorhandenen Anti-AAV5-Antikörpern.

Es wird ein Vergleich der annualisierten Blutungsraten (ABR) unter Routineprophylaxe vor der Gentherapie und 18 Monate nach der Gentherapie gefordert. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung vor. Allerdings scheint der Vorher-nachher-Vergleich aufgrund ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Lead-In-Phase und der interventionellen Studienphase nicht sinnvoll interpretierbar und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet zu sein.

Über die Suche in den Studienregistern wurde zusätzlich zu der von der FDA beauftragten Datenerhebung die Dosisfindungsstudie CT-AMT-061-01 sowie die Phase-III-Studie HOPE-B identifiziert.

In die 1-armige Dosisfindungsstudie wurden 3 Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Diese erhielten einmalig die Dosis von 2×10^{13} Genkopien pro Kilogramm (gc/kg) Körpergewicht. Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der Studie CT-AMT-061-01 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

Die 1-armige Studie HOPE-B ist eine multizentrische Phase-III-Studie, in die 67 männliche Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B eingeschlossen wurden. Zu Beginn der Studie sollten die Patienten für mindestens 6 Monate (Lead-In-Phase) den Verbrauch an Faktor-IX-Präparaten ihrer aktuellen Therapie sowie Blutungsereignisse in einem elektronischen Tagebuch dokumentieren. Anschließend erhielten die Patienten eine 1-malige Infusion von 2×10^{13} gc/kg Körpergewicht Etranacogen Dezaparvovec. Die Auswertung zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte nach 52 Wochen. Der Vorher-nachher-Vergleich ist jedoch in der vorliegenden Datenlage aufgrund ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Lead-In-Phase und der interventionellen Studienphase nicht sinnvoll interpretierbar. Die Studie HOPE-B ist daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Insgesamt sind die derzeit laufenden und geplanten Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die erwachsene Patienten in der Indikation Hämophilie B eingeschlossen werden: Das Deutsche Hämophileregister (DHR), das European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS), das World Bleeding Disorders Registry (WBDR) und das World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR). Die 1. Prüfung der Register ergab, dass das WBDR sowie das WFH GTR keine Daten deutscher Zentren erfasst. Aus diesem Grund eignen sich die beiden Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec. 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. Die Registerbetreibenden des DHR wurden gebeten weitere Informationen über einen übermittelten Fragebogen bereitzustellen.

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 DHR eignet sich als Indikationsregister prinzipiell als primäre Datenquelle für eine AbD zu Etranacogen Dezaparvovec, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden. Hierfür sind insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Einführung verpflichtend zu dokumentierender Datenfelder zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanten Endpunkten, Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten [siehe auch Tabelle 1], einheitliche Erhebungszeitpunkte, ggf. Confounder), weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) sowie eine Erweiterung der Patienten in Einzelmeldung erforderlich.

In dem DHR waren nach Angaben der Registerbetreiber im Jahr 2020 420 Patienten mit schwerer und 168 Patienten mit moderater Hämophilie erfasst. Von diesen 420 bzw. 168 Patienten haben 195 bzw. 63 Patienten einer Einzelmeldung ihrer Daten zugestimmt. Wie viele dieser insgesamt 258 Patienten mit Zustimmung zur Einzelmeldung für die Fragestellung der AbD geeignet sind, ist nicht angegeben. Hierfür müssten die Patienten prinzipiell für beide zu vergleichenden Therapien (Etranacogen Dezaparvovec und Faktor-IX-Präparate) gleichermaßen geeignet sein und keine Kontraindikationen gegen eine der Therapien aufweisen.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b kommt dafür nur eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung infrage. Die AbD zu Etranacogen Dezaparvovec 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 sich nach der Erweiterung des Datensatzes (insbesondere die Einführung von Pflichtfeldern für wichtige Ein- und Ausschlusskriterien und Endpunkte sowie einheitlicher Erhebungszeitpunkte) als primäre Datenquelle für eine AbD zu Etranacogen Dezaparvovec eignen. Unter der Annahme, dass das DHR nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, ist eine Einbindung weiterer (internationaler) Register notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung für den Nachweis eines Unterschieds auf Basis

des Endpunkts Blutungsfreiheit zu gewährleisten (siehe Abschnitt „Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung“). Voraussetzung für die Einbindung ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

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. Wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität nach der Applikation von Etranacogen Dezaparvovec erhalten werden kann, kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Es wird daher empfohlen die Patienten im Rahmen der AbD mindestens 3 Jahre zu beobachten.

Schätzung zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsfreiheit (Responder)

In der vorliegenden Fragestellung stellt das Erreichen von Blutungsfreiheit das wesentliche Therapieziel dar. Als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts wird der Anteil an Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Blutungsereignis beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet). Da die Datenlage bezüglich Blutungsereignissen im Anwendungsgebiet mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden deshalb exemplarisch verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD zunächst für den Endpunkt Blutungsfreiheit dargestellt. Daran anschließend werden als Alternative verschiedene Szenarien für Schätzungen zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsereignisse, operationalisiert als ABR dargestellt. Da aufgrund der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden kann, in welcher Größenordnung die beobachteten Effekte liegen werden, kann der tatsächlich erforderliche Umfang der Beobachtung von den nachfolgend vorgestellten Schätzungen abweichen.

Aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 und Davis 2019 ergibt sich anhand der dargestellten Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate, dass über mehrere Studien im Anwendungsbereich der Prophylaxe der Hämophilie B mit halbwertszeitverlängerten Faktor-konzentraten das 1. Quartil bei 0 liegt. Das bedeutet, dass für mindestens 25 % der Patienten kein Blutungsereignis beobachtet wurde. Daher werden für die Szenarien der Fallzahlschätzung Anteile an Respondern unter der Vergleichstherapie von 25 % und 30 % angenommen.

Aufgrund des noch unklaren Anteils der Patienten, für den die Gentherapie zur Prophylaxebehandlung geeignet ist und der auch tatsächlich von der Prophylaxe mit

rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten auf die Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec wechselt, werden neben einer 1:1-Verteilung zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie auch Szenarien zu Verteilungsverhältnissen zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:2, 1:4 und 1:5 dargestellt.

Bei einer 1:1-Verteilung und einem angenommenen Anteil an Respondern von 25 % unter der Vergleichstherapie und üblichen Werten für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie einer verschobene Nullhypothese mit einem relativen Risiko (RR) = 2,0 wegen möglicher Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs, ergibt sich bei einem RR von 2,5 (und dem daraus folgenden Anteil an Respondern von 62,5 % unter Etranacogen Dezaparvovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten. Bei einem höheren Anteil an Respondern unter der Vergleichstherapie von 30 % (entsprechend einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparvovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Respondern bei gleichem RR nur 764 Patienten benötigt.

Für die Schätzungen zu unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie werden exemplarisch die Szenarien für die Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis unter der Vergleichstherapie von 25 % für entsprechende Anteile unter Etranacogen Dezaparvovec von 65 % (entsprechend RR = 2,6) und 75 % (entsprechend RR = 3) betrachtet. In den betrachteten Szenarien sind die benötigten Stichprobengrößen über die verschiedenen Verteilungsverhältnisse hinweg in einer ähnlichen Größenordnung.

Die AbD ist somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von circa 1000 Patienten allein im DHR nicht machbar, selbst, wenn alle im DHR und vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten der Einzelerfassung zustimmen. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße ist eine Erweiterung um Daten anderer europäischer Register erforderlich. Initiativen zur Angleichung der jeweiligen nationalen Datensätze an einen gemeinsamen europäischen Standard werden bereits beschrieben. So erfolgte die umfangreiche Überarbeitung des aktuellen Datensatzes des DHR bereits unter der Berücksichtigung einer potenziellen europäischen Zusammenführung.

Alternative Schätzung zum Umfang der AbD auf Basis der annualisierten Blutungsraten

Als alternative Schätzung zum Umfang der AbD wird im Folgenden die Schätzung auf Basis der ABR dargestellt. Wie oben beschrieben, ist die Datenlage mit hohen Unsicherheiten behaftet, sodass auch für den Endpunkt ABR keine konkretisierte Abschätzung erfolgen kann und daher verschiedene Szenarien für die Schätzungen dargestellt werden.

Für den Endpunkt ABR ist aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 und Davis 2019 ersichtlich, dass die ABRs der Vergleichstherapie in den verschiedenen Studien von 0 bis > 4 reichen. Um Stichprobengrößen zu erhalten, die in einer AbD realistisch rekrutierbar sind,

werden im vorliegenden Konzept ABRs von 2,6 bis 3,6 unter der Vergleichstherapie und ABRs von 0,6 bis 1 für die Intervention angenommen. Aus den oben beschriebenen Gründen werden Verteilungsverhältnisse zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:1, 1:2, 1:4 und 1:5 angenommen.

Bei einer ABR von 0,8 unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 2,6 unter der Kontrolle werden 298 (Verteilungsverhältnis 1:1) bis 563 (Verteilungsverhältnis 1:5) Patienten benötigt. Bei gleichbleibender ABR unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 3 unter der Kontrolle werden 174 (Verteilungsverhältnis 1:1) bis 325 (Verteilungsverhältnis 1:5) Patienten benötigt. Aus den untersuchten Szenarien geht hervor, dass das Verteilungsverhältnis einen großen Einfluss auf die für den Nachweis eines Vor- oder Nachteils benötigten Stichprobengrößen hat. Bei jeweils gegebenen ABRs für die Intervention sowie für die Vergleichstherapie ist die Stichprobengröße bei einem Verteilungsverhältnis von 1:5 etwa doppelt so groß wie bei einem Verteilungsverhältnis von 1:1.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten zum Wechsel von Patienten auf die Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec von der Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten, erfolgen die folgenden Schätzungen auf Basis eines Verteilungsverhältnisses von 1:4. Dabei zeigt sich, dass z. B. bei einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem Verteilungsverhältnis von 1:4 eine Stichprobengröße von insgesamt 201 Patienten benötigt wird. Bei einer höheren ABR unter Etranacogen Dezaparvovec von 0,8 bzw. 1 werden bei einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,31 bzw. 0,38) aufgrund der niedrigeren Risikoreduktion größere Stichproben (486 bzw. 1616 Patienten) benötigt. Da die benötigte Stichprobengröße mit zunehmender Effektgröße sinkt, würden z. B. bei einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie und einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec nur 136 Patienten benötigt.

Insgesamt kann aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten nicht eingeschätzt werden, in welcher Größenordnung die beobachteten Effekte liegen werden und somit kann der tatsächlich erforderliche Umfang der Beobachtung von den vorgestellten Schätzungen abweichen. Aus den getroffenen Annahmen ergeben sich jedoch verschiedene Szenarien, bei denen die für den Nachweis eines Vorteils von Etranacogen Dezaparvovec notwendigen Patientenzahlen so niedrig sind, dass eine AbD allein im DHR durchführbar erscheint.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Etranacogen

Dezaparvovec 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.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. 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.

Etranacogen Dezaparvovec soll die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten durch eine 1-malige Anwendung ersetzen. 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-IX-Prophylaxe behandelt werden und denen, die auf eine Genterapie mit Etranacogen Dezaparvovec wechseln, gewährleistet.

Auswirkungen einer Anpassung des Anwendungsgebiets von Etranacogen Dezaparvovec gemäß Positive Opinion

Am 15.12.2022 hat die EMA eine Zulassungsempfehlung für Etranacogen Dezaparvovec ausgesprochen. Das empfohlene Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit schwerer oder moderater Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Das vom G-BA genannte Anwendungsgebiet unterscheidet sich in mehreren Punkten von dem der Zulassungsempfehlung durch die EMA. Im vorliegenden Konzept wurde die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Sofern die Europäische Kommission der Zulassungsempfehlung der EMA folgt, ergeben sich für das vorliegende Konzept die folgenden

Konsequenzen: Die Abgrenzung der Patientenpopulation müsste mindestens über den Schweregrad der Hämophilie B sowie den Nachweis von Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte erfolgen. Mögliche weitere zu berücksichtigende Einschränkungen (z. B. Kontraindikationen) sind erst nach der Zulassung den Zulassungsunterlagen zu entnehmen. Diese Faktoren müssten für die AbD für alle Patienten verpflichtend erfasst werden.

Sofern keine über die im von der EMA empfohlenen Anwendungsgebiet genannten Einschränkungen der Patientenpopulation zu berücksichtigen sind, würde sich die Abschätzung der Anzahl der im Deutschen Hämophileregister (DHR) erfassten relevanten Patienten voraussichtlich nicht wesentlich ändern.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Etranacogen Dezaparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^a
I(ntervention)	Etranacogen Dezaparvovec ^b
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ^b
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - thromboembolische Ereignisse <i>Ergänzende Informationen</i> ▫ <i>Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</i> ▫ <i>Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</i>

a. Gemäß Auftragskonkretisierung des G-BA ist die Population eingeschränkt auf Patienten mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700. Im vorliegenden Konzept wird die Population nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt; zur Begründung siehe oben.

b. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen. Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophileregister kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (verpflichtende Dokumentation

notwendiger Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanter Endpunkte mit einheitlichen Meldezeitpunkten, Erhöhung der Patienten in Einzelmeldung sowie Dokumentation von UE-Endpunkten, ggf. Confounder) sowie weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) erforderlich.

- Die AbD zu Etranacogen Dezaparvovec sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

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
 - Derzeit kann von weniger als 450 erwachsenen Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland ausgegangen werden.
 - Die benötigte Anzahl an Patienten für die AbD lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht konkret abschätzen. Für das wesentliche Therapieziel Blutungsfreiheit, operationalisiert als Anteil der Patienten ohne Blutungsereignis, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben. Daran anschließend werden als Alternative verschiedene Szenarien für Schätzungen zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsereignisse, operationalisiert als ABR, dargestellt.
 - Bei der Annahme eines Anteils an Patienten mit Blutungsfreiheit von 25 % unter der Vergleichstherapie ergibt sich bei einem relativen Risiko von 2,5 (entspricht folglich einem Anteil an Patienten mit Blutungsfreiheit von 62,5 % für Etranacogen Dezaparvovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Etranacogen Dezaparvovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ($RR = 2,0$) abzuleiten. Bei einem entsprechenden Anteil an Respondern von 30 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparvovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 764 Patienten benötigt.
 - Unter der Annahme einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec und von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem Verteilungsverhältnis der Therapien von 1:4 wird unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese (Rate Ratio = 0,5) eine Stichprobengröße von insgesamt 201 Patienten benötigt. Bei einer höheren ABR unter Etranacogen Dezaparvovec von 0,8 bzw. 1 werden bei einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,31 bzw. 0,38) aufgrund der niedrigeren Risikoreduktion größere Stichproben (486 bzw. 1616 Patienten)

benötigt. Bei höherer ABR unter der Vergleichstherapie bei einer gegebenen ABR unter Etranacogen Dezaparvovec sinkt die benötigte Stichprobengröße, z. B. auf 136 Patienten bei einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie und ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec.

- Für die beschriebenen Szenarien auf Basis der Blutungsfreiheit ist eine Erweiterung der AbD um Daten anderer europäischer Register notwendig und muss durch den verantwortlichen pU geprüft werden. Für die ABR ergeben sich verschiedene Szenarien, nach denen eine AbD allein auf Basis von Patienten in Deutschland durchführbar erscheint. Es wird empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende AbD, z. B. hinsichtlich Umfang und damit auch Fallzahl, zu diskutieren.

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
- Zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung ist es erforderlich, entsprechende Maßnahmen, z. B. mittels Trial Target Emulation, im Register zu etablieren.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 04.08.2022 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-Adeno-assoziiertes-Virus-vom-Serotyp-5(AAV5)-Antikörpertiter unter 1:700 eingeleitet [4]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Das vorliegende AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Das AbD-Konzept wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700.

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 Fragestellung (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 Etranacogen Dezaparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsene mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700 erlauben

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
- Zum jetzigen Zeitpunkt schränkt das vorgeschlagene Anwendungsgebiet formal nicht nach Hämophilie-Schweregraden ein, so dass Patienten mit Hämophilie B in allen Krankheitsstadien umfasst sein können, also auch Patienten mit leichter Hämophilie B, die für eine alleinige Bedarfsbehandlung in Frage kommen, sowie Patienten mit einer moderaten oder schweren Erkrankung.

- Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen.
- Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend.
- Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Am 15.12.2022 hat die European Medicines Agency (EMA) eine Zulassungsempfehlung für Etranacogen Dezaparvovec ausgesprochen [5]. Im vorliegenden Konzept wurde die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Diese weicht von dem von der EMA empfohlenen Anwendungsgebiet ab. Die Auswirkungen auf das vorliegende Konzept sind in Abschnitt 5.6 beschrieben.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 04.08.2022 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Etranacogen Dezaparvovec beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA und Food and Drug Administration (FDA)
- Fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register und International Trials Registry Platform Search Portal

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec gesucht:

- Fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register und International Trials Registry Platform Search Portal
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

Recherche nach Indikationsregistern

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- fokussierte Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern
 - bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
 - Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Orphanet
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
 - International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC)

- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

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.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist.

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 [3]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

Konzeptentwicklung

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnaher Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec ist im März 2022 gestartet [6].

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für Etranacogen Dezaparvovec ausschließlich 1-armige Studien identifiziert [7]. Vergleichende Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Faktor-IX-Substitution mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten, liegen demnach nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist nach Einschätzung des G-BA zu erwarten, dass derzeit der Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec im Vergleich zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten nicht quantifiziert werden kann. Insbesondere Daten zur Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Etranacogen Dezaparvovec sind zum Zeitpunkt der Markteinführung von Etranacogen Dezaparvovec nicht zu erwarten. Für die Untersuchung der Langzeiteffekte sind vergleichende Daten zwischen Etranacogen Dezaparvovec und einer Faktor-IX-Substitution mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten mit einer entsprechend langen Beobachtungszeit notwendig.

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten für die Patientenpopulation Erwachsene mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700.

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine hereditäre Blutgerinnungsstörung. Durch einen x-chromosomal vererbten Defekt im für den Faktor-IX-codierenden Gen kann kein bzw. nur wenig des funktionsfähigen Gerinnungsfaktors IX gebildet werden. Durch die x-chromosomale Vererbung sind fast ausschließlich männliche Patienten von der Hämophilie B betroffen [8]. Die Einteilung des Schweregrads richtet sich nach der gemessenen Faktor-IX-Restaktivität. Patienten mit einer schweren Hämophilie B weisen eine Faktor-IX-Restaktivität von < 1 % auf und haben ein größeres Risiko für Spontanblutungen, insbesondere in Gelenke und Muskeln [8]. Bei einer moderaten Hämophilie B weisen die Patienten eine Faktor-IX-Restaktivität von 1 bis 5 % auf und es kommt weniger häufig zu Gelenkblutungen [8]. Durch die prophylaktische, regelmäßige intravenöse Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors

mit plasmatischen oder rekombinanten Gerinnungsfaktorpräparaten stehen Therapien zur Verfügung, mit denen das Risiko für Blutungsereignisse reduziert werden kann [9]. Dennoch können weiterhin Spontaneinblutungen, vor allem in bereits vorgeschädigte Gelenke, mit im Verlauf potenziell auftretenden arthritischen Gelenkverformungen, auftreten. Jede erneut auftretende Gelenkblutung erhöht dabei das Risiko weiterer Blutungen. Ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Hämophilie B ist es somit, Blutungsereignisse, insbesondere in die Gelenke, zu verhindern. Zur Beurteilung des Gelenkstatus können z. B. validierte Gelenkscores eingesetzt werden [10].

Im Falle auftretender Blutungen unter der Prophylaxetherapie können zusätzliche Faktor-IX-Präparate bei Bedarf gegeben werden (Bedarfsbehandlung).

Eine seltene Komplikation unter der Substitutionstherapie mit Faktor-IX-Präparaten ist die Bildung neutralisierender Antikörper gegen den exogen zugeführten Faktor (sogenannte Hemmkörperbildung). Gemäß der internationalen Literatur betrifft die Hemmkörperbildung etwa 5 % der Patienten mit Hämophilie B [11]. Aus dem Jahresbericht des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) [12] geht hervor, dass in Deutschland im Jahr 2020 keine erwachsenen Patienten mit Hämophilie B Hemmkörper aufwiesen.

Etranacogen Dezaparvovec, eine auf einem AAV5-Vektor basierte Gentherapie, soll die regelmäßige Prophylaxetherapie mit Faktor-IX-Präparaten durch eine 1-malige Infusion ersetzen. Derzeit ist nicht bekannt, wie lange die Wirksamkeit nach der Einmalanwendung anhält. Zudem ist unklar, ob eine Re-Therapie möglich ist. Bei mit der Zeit nachlassender Wirksamkeit kann es erforderlich sein, die Patienten zunehmend mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten zu substituieren bis hin zur (ggf. erneuten) prophylaktischen Therapie mit Faktor-IX-Präparaten. Ist eine solche Substitution nicht erforderlich, weil Blutungsereignisse nicht mehr auftreten, kann dies als Anzeichen für eine anhaltende Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec angesehen werden.

Gemäß der vom G-BA konkretisierten Patientenpopulation sollen Patienten mit einem Antikörpertiter von über 1:700 gegen den Vektor AAV5 nicht mit Etranacogen Dezaparvovec behandelt werden. Der Anti-AAV5-Antikörpertiter ist demnach ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für bzw. gegen die Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec.

Unter der Annahme, dass der Anti-AAV5-Antikörpertiter keine relevante Auswirkung auf den Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, wäre es sachgerecht, einen Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700 nicht als Einschlusskriterium für die vorliegende AbD zu verwenden. Zwar ist nicht abschließend belegt, dass der Anti-AAV5-Antikörpertiter keine relevante Auswirkung hat, zugunsten der Durchführbarkeit der AbD wird

die Patientenpopulation jedoch trotz der verbleibenden Unsicherheit im vorliegenden Konzept nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt.

Davon unabhängig sollten die Ergebnisse durchgeführter Tests bezüglich des Anti-AAV5-Antikörpertiters in der AbD erfasst werden. Denn auf Basis der Patienten mit bekanntem Anti-AAV5-Antikörpertiter sind bspw. Sensitivitätsanalysen möglich, für die nur solche Patienten berücksichtigt werden, bei denen ein solcher Test vorliegt. Für diese Patienten lässt sich zum einen ableiten, dass sie prinzipiell für beide Therapieoptionen (Etranacogen Dezaparvovec bzw. Vergleichstherapie) in Frage kommen, da ein solcher Test nur durchgeführt wird, wenn ein Wechsel auf eine Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec erwogen wird. Zum anderen kann durch den Zeitpunkt der Testdurchführung ein einheitlicher Beobachtungsbeginn für die Interventions- und Kontrollgruppe definiert und dadurch der potenziell verzerrende Faktor eines unterschiedlichen Beobachtungsbeginns vermieden werden.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene Schema zu Population, Intervention, Komparator und Endpunkten (PICO).

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^a
I(ntervention)	Etranacogen Dezaparvovec ^b
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ^b
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - thromboembolische Ereignisse <i>Ergänzende Informationen</i> ▫ <i>Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</i> ▫ <i>Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</i>
a. Gemäß Auftragskonkretisierung des G-BA ist die Population eingeschränkt auf Patienten mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700. Im vorliegenden Konzept wird die Population nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt; zur Begründung siehe Fließtext in diesem Abschnitt. b. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen. Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. AAV5: Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5	

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Am 15.12.2022 hat die EMA eine Zulassungsempfehlung für Etranacogen Dezaparvovec ausgesprochen [5]. Im vorliegenden Konzept wurde die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Diese weicht von dem von der EMA empfohlenen Anwendungsgebiet ab. Die Auswirkungen auf das vorliegende Konzept sind in Abschnitt 5.6 beschrieben.

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (letzte Recherche am 13.12.2022). Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter von Etranacogen Dezaparvovec [13] extrahiert.

Zudem erfolgte eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 04.10.2022, Suchstrategien in Anhang B.2).

Etranacogen Dezaparvovec ist zum Zeitpunkt der Recherche nicht in der EU zugelassen, weshalb keine Informationen auf der Webseite der EMA vorlagen.

5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen

Zur Identifizierung von abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte zum einen eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 04.05.2022, Suchstrategien in Anhang B.2) und auf der Webseite des G-BA (letzte Suche am 13.12.2022).

5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 3 Datenerhebungen im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Etranacogen Dezaparvovec

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Zulassungs- unterlagen der EMA/FDA (ja / nein [Zitat])	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern (ja / nein [Zitat])	G-BA-Unterlagen (ja / nein [Zitat])
Laufende und geplante Datenerhebungen			
Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs des Blutungsrisikos und vorhandenen Anti-AAV5-Antikörpern	ja [13]	nein	nein
CT-AMT-061-01	ja [13]	ja [14]	nein
CT-AMT-061-02 (HOPE-B)	ja [13]	ja [15,16]	nein
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Etranacogen Dezaparvovec ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht in der EU zugelassen, weshalb keine Informationen auf der Webseite der EMA vorlagen.

In den USA ist Etranacogen Dezaparvovec für erwachsene Patienten mit Hämophilie B zugelassen, die derzeit eine Faktor-IX-Prophylaxetherapie anwenden, oder derzeit oder in der Vergangenheit lebensbedrohliche Blutungen oder wiederholte schwerwiegende Spontanblutungen haben bzw. hatten [13].

Im Approval Letter der FDA wird die folgenden Datenerhebung beauftragt:

- Durchführung einer Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs des Blutungsrisikos aufgrund der ausbleibenden Wirkung von Etranacogen Dezaparvovec und vorhandenen Anti-AAV5-Antikörpern

Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs des Blutungsrisikos und vorhandenen Anti-AAV5-Antikörpern

Der pU soll die Auswirkung von vor der Behandlung vorhandenen Anti-AAV5-Antikörpern auf die Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec in Bezug auf das Blutungsrisiko in einer Studie untersuchen. Dazu sollen mindestens 35 Patienten mit Hämophilie B untersucht werden, darunter mindestens 10 Patienten mit Anti-AAV5-Antikörpertitern von mindestens 1:1400 vor der Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist der 31.05.2029.

Es wird ein Vergleich der annualisierten Blutungsraten (ABRs) unter Routineprophylaxe vor der Gentherapie und 18 Monate nach der Gentherapie gefordert. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung vor. Allerdings scheint der Vorher-nachher-Vergleich aufgrund voraussichtlich ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Lead-In-Phase und der interventionellen Studienphase nicht sinnvoll interpretierbar [17] und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet zu sein.

Laufende und geplante Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec aus der Suche in Studienregistern

Über die Recherche in den Studienregistern wurde zusätzlich zu der von der FDA beauftragten Datenerhebung die Dosisfindungsstudie CT-AMT-061-01 sowie die Phase-III-Studie HOPE-B identifiziert.

Dosisfindungsstudie CT-AMT-061-01

In die 1-armige Studie wurden 3 Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Diese erhielten einmalig die Dosis von 2×10^{13} Genkopien pro Kilogramm (gc/kg) Körpergewicht. Die Nachbeobachtungszeit beträgt 5 Jahre und das geschätzte Studienende ist im September 2023 [14].

Durch die geringe Anzahl an Patienten und den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der Studie CT-AMT-061-01 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

Studie HOPE-B

Die 1-armige Studie HOPE-B ist eine multizentrische Phase-III-Studie, in die 67 erwachsene männliche Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B eingeschlossen wurden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Faktor-IX-Prophylaxetherapie erhielten.

Zu Beginn der Studie sollten die Patienten für mindestens 6 Monate (Lead-In-Phase) den Verbrauch an Faktor-IX-Präparaten ihrer aktuellen Therapie sowie Blutungsereignisse in einem elektronischen Tagebuch dokumentieren. Anschließend erhielten die Patienten eine 1-malige Infusion von 2×10^{13} gc/kg Körpergewicht Etranacogen Dezaparvovec. Es wurde davon ausgegangen, dass sich innerhalb der ersten 6 Monate nach Infusion eine stabile Faktor-IX-Expression einstellt. Die Auswertung des primären Endpunkts ABR erfolgte auf Basis des 52 Wochen-Intervalls zwischen den Monaten 7-18 nach Infusion.

Die Daten aus der insgesamt 5-jährigen Nachbeobachtungsphase werden für März 2025 erwartet [15,16].

Zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Etranacogen Dezaparvovec gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten wurde ein Vorher-nachher-Vergleich durchgeführt. Für insgesamt 54 Patienten der 67 eingeschlossenen Patienten liegen nicht interventionelle Daten über 6 Monate aus der Lead-In-Phase vor, die mit den Ergebnissen der interventionellen Studienphase verglichen werden. Der Vorher-nachher-Vergleich ist jedoch in der vorliegenden Datenlage aufgrund ungleicher Studienbedingungen (bspw. unterschiedliche Erhebungsintervalle) in der nicht interventionellen Lead-In-Phase und der interventionellen Studienphase nicht sinnvoll interpretierbar [17]. Die Studie HOPE-B ist daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wird als laufende und / oder geplante Datenerhebung in den Auflagen der FDA 1 Studie benannt. Durch die Suche in Studienregistern wurden 1 Dosisfindungsstudie sowie die Phase-III-Studie HOPE-B zu Etranacogen Dezaparvovec identifiziert.

Keine der Studien ist für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, sodass diese Studien für sich allein keine geeignete Datenquelle für die AbD darstellen.

Insgesamt sind die derzeit laufenden und geplanten Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Etranacogen Dezaparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Durch die Suche [18] wurden 4 Register identifiziert, in die erwachsene Patienten in der Indikation Hämophilie B eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4). Die Dokumentation der Informationsbeschaffung findet sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften) (ja / nein [Zitat])	Eintrag in Studienregister (ja / nein [Zitat])	Sonstige Dokumente (ja / nein [Zitat])
Identifizierte Indikationsregister			
Deutsches Hämophileregister (DHR)	ja [19-22]	nein	ja [12,23]
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	ja [24-26]	nein	ja [27-30]
World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	nein	ja [31]	ja [32-34]
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	ja [35]	ja [36]	ja [37]

Sowohl am World Bleeding Disorders Registry (WBDR) als auch am World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH-GTR) sind derzeit keine deutschen Zentren beteiligt. Dadurch eignen sie sich gemäß Einschlusskriterien nicht als primäre Datenquelle für die AbD und werden daher im Folgenden nicht weiter beschrieben.

5.4.2 Charakterisierung der Register

Deutsches Hämophileregister (DHR)

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) [38]. 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 [39]. Bis zum Jahr 2019 sollten durch das DHR vor allem Informationen zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen erfasst werden. Durch die überarbeiteten Leitlinien zur klinischen Prüfung von rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII- und Faktor-IX-Produkten der EMA [40,41] und der folgenden Novellierung des Transfusionsgesetzes (TFG) im Jahr 2019 wurden umfangreiche Anpassungen am Datensatz des DHR vorgenommen. Ziel war dabei u. a., eine Zusammenführung verschiedener Registerdaten zu vereinfachen und durch umfassendere Datensätze die Registerdaten auch für die Forschung zu nutzen [19].

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 [42]. 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 [42-44].

Im Jahr 2020 meldeten 140 Einrichtungen Daten zu insgesamt 13912 Patientinnen und Patienten mit Blutgerinnungsstörungen im Register, von denen für 2478 Patientinnen und Patienten (18 %) Daten in Form von Einzelmeldungen vorlagen [12]. Insgesamt waren 860 Patienten mit Hämophilie B gemeldet, davon 420 mit schwerer und 168 mit moderater Verlaufsform der Hämophilie. Für die schwere Hämophilie B liegen Einzelmeldungen für 195 Patienten (46 %) vor, für die moderate Hämophilie B für 63 Patienten (38 %) [12]. Es ist jedoch unklar, wie viele dieser Patienten vom Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein werden, da Etranacogen Dezaparvovec in der EU zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht zugelassen ist und somit das exakte Anwendungsgebiet nicht bekannt ist. Beispielsweise sind von den im DHR erfassten Patienten mit Hämophilie B (jeglicher Schweregrade) etwa 1 Viertel unter 18 Jahre alt [12], die von den oben genannten Zahlen abzuziehen sind. Somit kann derzeit von ca. 450 erwachsenen Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland ausgegangen werden. Aus der Zulassung in den USA [13] ergibt sich, dass Patienten umfasst sind, die derzeit eine Faktor-IX-Prophylaxetherapie anwenden, oder derzeit oder in der Vergangenheit lebensbedrohliche Blutungen oder wiederholte schwerwiegende Spontanblutungen haben bzw. hatten. Sofern die Zulassung in der EU eine ähnliche Patientenpopulation umfasst, müsste dies zur weiteren Abgrenzung der relevanten Patientenpopulation berücksichtigt werden. Nach Angabe der Registerbetreibenden sind die Daten zur Prophylaxetherapie und zu lebensbedrohlichen sowie wiederholten Spontanblutungen zwar im DHR erfasst, es benötigt allerdings eine umfassendere Auswertung, um eine Patientenzahl angeben zu können (siehe Anhang C). Außerdem werden die Anti-AAV5-Antikörpertiter bisher nicht im DHR dokumentiert. Nach Angaben der Registerbetreibenden ist dies aber grundsätzlich möglich.

European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)

Das EUHASS-Register wurde 2008 durch die Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) und 9 pharmazeutische Unternehmen gegründet [45]. Im EUHASS werden Patientinnen und Patienten mit Hämophilie und weiteren vererbten Erkrankungen des Blutsystems in Europa registriert. Das Ziel des Registers ist die Sammlung von Sicherheitsdaten

zu unterschiedlichen Therapieoptionen. Ereignisse, die in dem Register erfasst werden sollen, sind unter anderem das Auftreten allergischer Reaktionen, infusionsbedingte Infektionen, die Entwicklung von Hemmkörpern unter der Therapie sowie das Auftreten von Thrombosen und anderen unerwünschten Ereignissen (UEs) [46]. Detaillierte Angaben zu Therapien und zum Krankheitsverlauf werden nicht dokumentiert.

Teilnehmende Zentren sollen darüber hinaus am Ende eines jeden Jahres Informationen zur Anzahl der von ihnen erfassten Patientinnen und Patienten sowie zum Verbrauch der Gerinnungsfaktoren bereitstellen.

Finanziert wird das Register derzeit durch verschiedene pUs, die Gerinnungsfaktor-Präparate produzieren bzw. vertreiben [45].

Das EUHASS-Register wurde zur Erhebung von Sicherheitsdaten bei Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen entwickelt. Da es zudem keine detaillierten Angaben zur Therapie und zum Krankheitsverlauf enthält, eignet sich das EUHASS nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD und wird nachfolgend nicht weiter betrachtet.

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Kontaktpersonen des DHR mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Der Fragebogen entspricht im Wesentlichen dem für das AbD-Konzept zu Valoctocogen Roxaparvovec (A22-20) [47] und besteht aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung. Dabei wurden die Formulierungen einzelner Fragen an das Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec angepasst. Zusätzlich wurden Fragen zur Abgrenzung der Patientenpopulation, zu Pflichtfeldern einer Meldung und zum Record Linkage aufgenommen.

Der ausgefüllte aktualisierte Fragebogen des DHR ist in Anhang C aufgeführt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt.

Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Etranacogen Dezaparvovec ist. In Anhang D ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das DHR dargestellt.

DHR

Das DHR ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Etranacogen Dezaparvovec geeignet. Allerdings gibt es noch wesentliche Limitationen, die behoben werden müssten.

Der Datensatz des DHR wurde 2019 umfassend unter Berücksichtigung des von der EMA empfohlenen Basisdatensatz [40,41] zur Harmonisierung der Daten aus europäischen Hämophilieregistern überarbeitet [19]. Durch die Anpassung des TFG sollte das DHR neben Daten zur Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten mit vererbbaaren Gerinnungsstörungen auch Daten zur Forschung bereitstellen können. Der vollständig überarbeitete Datensatz DHR 2.0 ist frei auf der Webseite des PEI verfügbar [44].

Im DHR-Datensatz können die Art der Gerinnungsstörung, die Schwere der Erkrankung sowie das Vorliegen von Hemmkörpern gegen Faktor IX dokumentiert werden. Angaben zur Therapie werden im Register erfasst, auch Daten zu Gentherapien können dokumentiert werden. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe ist theoretisch über Angaben zu Faktor-IX-Prophylaxetherapie und Blutungen möglich. Bisher werden im DHR keine Titer von Anti-AAV5-Antikörpern dokumentiert. Labordaten zur Leberfunktion können in einem Freitextfeld erfasst werden (siehe Anhang C).

Verbrauchsdaten zu Faktor-IX-Präparaten, inklusive Anlass (Prophylaxe, Blutung) werden erhoben. Falls der Anlass der Faktorsubstitution blutungsbedingt war, werden weitere Angaben zum Ereignis abgefragt (z. B. Lokalisierung und Schweregrad). Darüber hinaus können optionale Angaben gemacht werden, z. B. ob und mit welcher Methode die Blutung ärztlich bestätigt wurde.

Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Die Datenerhebung erfolgt longitudinal, und wichtige Verlaufsparmeter wie Blutungsereignisse und Angaben zum Gelenkstatus über Gelenkscores können dokumentiert werden. Bei behandelten Blutungsereignissen ist die Lokalisierung, Seite der Blutung sowie der Schweregrad verpflichtend zu dokumentieren [44]. Die Dokumentation der Gelenkscores erfolgt optional (siehe Anhang C). Die Zeitpunkte für die Datenerhebungen des erweiterten Datensatzes im Zuge der Einzelerfassung sind derzeit nicht einheitlich und eine Meldung kann von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten je nach Bedarf, mindestens jedoch 1-mal jährlich zum Jahresende bzw. zum 01.07. des Folgejahres, durchgeführt werden. Prozess- und Definitionsänderungen werden systematisch dokumentiert.

Die Datenweitergabe und entsprechende Auswertungen durch Dritte werden in der Verordnung über das Deutsche Hämophilieregister (DHRV) gesetzlich geregelt [48]. Nach erfolgter Antragsstellung der Anfragenden entscheidet das PEI innerhalb von 3 Monaten (Firstverlängerungen um jeweils 1 Monat sind bei z. B. unvollständig eingereichten Unterlagen möglich) über den Datenexport. Nach der Genehmigung stellt die Geschäftsstelle des DHR die entsprechenden Daten zur Verfügung (siehe Anhang C). Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird im derzeitigen Umfang als gesichert angegeben.

Für das DHR bestehen wesentliche Limitationen, die im Hinblick auf eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu beachten bzw. zu beheben sind:

Vollständigkeit

Die Erfassung von Patienten mit Hämophilie B im DHR ist gesetzlich verpflichtend. Grundsätzlich ist daher von einer hohen Vollständigkeit der Patienten im Register auszugehen. Für die AbD sind jedoch Daten über den gesetzlich vorgeschriebenen Meldeumfang der Patientenzahlen pro Einrichtung und den Faktor-Verbrauchsdaten hinaus notwendig. Dies kann nur über die Einzelmeldung und nach schriftlichem Einverständnis der Patienten erfolgen.

In dem Fragebogen gaben die Registerbetreibenden an, im Jahr 2020 insgesamt 420 Patienten mit schwerer Hämophilie B im DHR erfasst zu haben (siehe Anhang C). Darüber hinaus geht aus dem Jahresbericht 2020 hervor, dass 168 Patienten mit moderater Hämophilie B erfasst wurden [12]. Von diesen 420 bzw. 168 Patienten haben 195 bzw. 63 Patienten einer Einzelmeldung ihrer Daten zugestimmt. Wie viele dieser insgesamt 258 Patienten mit Zustimmung zur Einzelmeldung für die Fragestellung der AbD geeignet sind, ist nicht angegeben. Hierfür müssten die Patienten prinzipiell für beide zu vergleichenden Therapien (Etranacogen Dezaparvovec und Faktor-IX-Präparate) gleichermaßen geeignet sein und keine Kontraindikationen gegen eine der Therapien aufweisen. Zudem müssten die Patienten abgezogen werden, die unter 18 Jahre alt sind. Bei allen im DHR erfassten Patienten mit Hämophilie B beträgt der Anteil an Kinder und Jugendlichen etwa 1 Viertel. Insgesamt liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten vom voraussichtlichen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sind (siehe Anhang C). Dafür benötigt es nach Angabe der Registerbetreibenden eine umfassendere Auswertung.

Verpflichtend zu dokumentierende Angaben im Register

Um einerseits die relevante Patientenpopulation für die AbD abzugrenzen und andererseits eine ausreichende Vollständigkeit in Bezug auf die zu erhebenden Endpunkte zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie zu den relevanten Endpunkten verpflichtend im DHR dokumentiert werden. Die per Gesetz verpflichtende Datenmeldung umfasst grundsätzlich Angaben zur Behandlung [42].

Pflichtfelder für Ein- und Ausschlusskriterien

Die Leberfunktion, die ein wichtiges Kriterium für die Eignung der Gentherapie darstellt, muss für jeden Patienten erfasst werden. Angaben zur Art der Gerinnungsstörung, zum Schweregrad sowie zu lebensbedrohlichen und Spontanblutungen werden bereits verpflichtend dokumentiert [42]. Zudem sollten die Ergebnisse durchgeführter Tests bezüglich des Anti-AAV5-Antikörpertiters in der AbD erfasst werden. Denn auf Basis der Patienten mit bekanntem Anti-AAV5-Antikörpertiter sind bspw. Sensitivitätsanalysen möglich, für die nur solche Patienten berücksichtigt werden, bei denen ein solcher Test vorliegt. Für diese Patienten lässt sich zum einen ableiten, dass sie prinzipiell für beide Therapieoptionen (Etranacogen Dezaparvovec bzw. Vergleichstherapie) in Frage kommen, da ein solcher Test nur durchgeführt wird, wenn ein Wechsel auf eine Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec erwogen wird. Zum anderen kann durch den Zeitpunkt der Testdurchführung ein einheitlicher Beobachtungsbeginn für die Interventions- und Kontrollgruppe definiert und dadurch der potenziell verzerrende Faktor eines unterschiedlichen Beobachtungsbeginns vermieden werden.

Pflichtfelder zur Erhebung der relevanten Endpunkte für die AbD

Für die Durchführung der AbD ist es erforderlich, dass die relevanten Endpunkte verpflichtend im DHR über die gesamte Beobachtungszeit erfasst werden (siehe PICO-Schema). Angaben zu Gelenkscores können beispielsweise derzeit zwar im Register dokumentiert werden, die Dokumentation ist nicht verpflichtend (siehe Anhang C). Darüber hinaus muss sichergestellt werden, dass auftretende Blutungsereignisse erfasst werden, inklusive einer daraus potenziell resultierenden Akutbehandlung mit Faktorkonzentraten.

Einheitliche Meldezeitpunkte

Die gesetzliche Meldung an das DHR umfasst die 1-mal jährliche Meldung. Dies gilt unabhängig davon, ob die Daten als Sammel- oder Einzelmeldung erfasst werden. Bei Bedarf kann auch eine häufigere Dokumentation der Daten für eine Einzelmeldung erfolgen. Diese Zeitpunkte sind derzeit jedoch nicht vereinheitlicht und variieren daher zwischen den Meldenden. Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es jedoch notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen. Eine Meldeverzögerung von 1 Jahr ist prinzipiell ungeeignet für eine zeitnahe Auswertung der Registerdaten zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität), Erhebungszeitpunkte

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht im DHR erhoben. Diese Endpunkte sind für die Nutzenbewertung nach § 35a

SGB V jedoch von großer Bedeutung. Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte, beispielsweise zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Blutungsereignissen sowie zu Schmerzen wird in der vorliegenden Indikation darüber hinaus für den Vergleich unterschiedlicher Therapien als wichtig beschrieben [10,49]. Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass generell eine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten ermöglicht werden kann, es allerdings derzeit keine validierten Fragebogen für die Symptomatik für die Hämophilie gebe (siehe Anhang C). Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Symptomatik identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Beispielsweise stehen für die Erhebung von Schmerzen validierte Instrumente zur Verfügung. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der AbD zu Etranacogen Dezaparvovec sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) dargelegt werden.

Für die AbD ist es erforderlich, dass das DHR um die Erhebung patientenberichteter Endpunkte erweitert wird, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte.

Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE)

UEs werden derzeit nicht systematisch im DHR erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die strukturierte und verpflichtende Erhebung von UEs jedoch erforderlich.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das DHR um die standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Im Hinblick auf die geplante AbD zu Etranacogen Dezaparvovec gehören dazu Gesamtraten schwerwiegender UEs (SUEs) sowie definierte spezifische UEs, wie z. B. das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Die spezifischen UEs sollten sowohl Etranacogen Dezaparvovec als auch die rekombinanten und plasmatischen Faktor-IX-Präparate adressieren und idealerweise mittels Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden.

Erhebung von Confoundern

Im DHR werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden Alter, Körpergewicht, Blutungsdauer und -häufigkeit, Therapieanlass, zugrunde liegende Mutation, Komorbiditäten, Familienhistorie sowie medizinisch relevante Ereignisse berücksichtigt (siehe Anhang C). Die Identifikation der Confounder erfolgte nach Angaben der Registerbetreibenden systematisch unter Verweis auf die Publikation von Duda 2020 [19].

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in

angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3). Relevant wären beispielsweise vorausgegangene Blutungsereignisse, insbesondere Gelenkblutungen.

Duda 2020 beschreiben die systematische Entwicklung eines Kerndatensatzes in Anlehnung an die regulatorischen Voraussetzungen der EMA sowie zur vereinfachten Harmonisierung der Daten mit anderen Registern. Ob in diesem Zusammenhang auch für die vorliegende AbD relevante Confounder systematisch identifiziert und bereits vollständig in diesem neuen, erweiterten Datensatz erfasst sind, geht aus den Angaben der Registerbetreibenden nicht hervor. Es erscheint daher erforderlich, vorab im Zuge der Erstellung des SP und des statistischen Analyseplans (SAP) der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung eines Expertenpanels zu klären, ob weitere Confounder für die Fragestellung des Vergleichs von Etranacogen Dezaparvovec und rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten in der für die AbD relevanten Fragestellung von Bedeutung sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [3,50].

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im DHR derzeit IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen sowie ein regelmäßiges Monitoring von Stichproben durchgeführt. Regelmäßige Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung werden angeboten (siehe Anhang C). Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [3].

Derzeit wird jedoch noch keine Source Data Verification im DHR durchgeführt.

Für die AbD wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des SP und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Etranacogen Dezaparvovec soll im Vergleich mit einer prophylaktischen Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-

IX-Präparaten untersucht werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b kommt dafür nur eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [3].

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. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für Etranacogen Dezaparvovec qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung ist das DHR die einzige bereits bestehende potenziell geeignete Datenquelle (siehe Abschnitt 5.4.3). Voraussetzung ist allerdings, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen zeitnah umgesetzt werden. Aufgrund der zu erwartenden Anzahl an Patienten auf Basis des Endpunkts Blutungsfreiheit ist das DHR jedoch nicht als alleinige Datenquelle geeignet. Im vorliegenden Fall ist eine Erweiterung um Daten aus weiteren (internationaler) Registern notwendig (siehe Abschnitt 5.4.3.2). Die Anforderungen an solche Datenquellen sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

Alternativ ist eine spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform als primäre Datenquelle denkbar.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann grundsätzlich durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Im vorliegenden Fall ist eine Einbindung weiterer Register notwendig, um unter Berücksichtigung der Schätzungen zum Umfang der AbD für den Endpunkt Blutungsfreiheit eine ausreichende Rekrutierung für den Nachweis eines Unterschieds zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.2). Voraussetzung für die Einbindung ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Querys zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [51]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragstellung(en) der AbD (Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Etranacogen Dezaparvovec) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [52].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das DHR-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Etranacogen Dezaparvovec beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. Blutungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die

notwendig ist, um genügend Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. So kann die Frage, ob eine Verringerung der Blutungsrate unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit der erreichten geringeren Blutungsrate zwischen den Therapiealternativen unterscheidet.

In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um einen genetisch bedingten Mangel des Blutgerinnungsfaktors IX. Die Therapie besteht in der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors. Patienten mit moderater und schwerer Hämophilie B haben ohne eine Prophylaxetherapie mit Faktor-IX-Präparaten ein hohes Risiko für spontane Blutungen. Insbesondere Gelenkblutungen treten bei Patienten mit schwerer Hämophilie B häufig auf und gehen mit dem Risiko dauerhafter Gelenkveränderungen einher. Das primäre Therapieziel ist es, Blutungsfreiheit zu erreichen bzw. die Anzahl an Blutungen zu reduzieren [8,11].

Etranacogen Dezaparvovec bewirkt die Transfektion einer funktionsfähigen Kopie des Gens, das für die Codon-optimierte Padua-Variante des fehlenden humanen Gerinnungsfaktor IX codiert, in die Leberzellen. Wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität erhalten werden kann, kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Etranacogen Dezaparvovec sollten die Patienten daher mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10 [53]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender

Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Wie beschrieben, ist es das primäre Ziel der Behandlung, Blutungsfreiheit zu erreichen bzw. die Blutungsrate zu verringern. Als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts wird der Anteil an Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Blutungsereignis beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet). Da die Datenlage bezüglich Blutungsereignissen im Anwendungsgebiet mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden deshalb exemplarisch verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD zunächst für den Endpunkt Blutungsfreiheit dargestellt. Daran anschließend werden als Alternative verschiedene Szenarien für Schätzungen zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsereignisse, operationalisiert als ABR, dargestellt. Da aufgrund der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden kann, in welcher Größenordnung die beobachteten Effekte liegen werden, kann der tatsächlich erforderliche Umfang der Beobachtung von den nachfolgend vorgestellten Schätzungen abweichen.

Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD für den Endpunkt Blutungsfreiheit

Für die Aufstellung der Szenarien müssen verschiedene Annahmen berücksichtigt werden, die im Folgenden beschrieben werden.

Zwar liegen Studienergebnisse zu jährlichen Blutungsraten in wissenschaftlichen Publikationen vor, doch sind diese Ergebnisse nicht geeignet, konkrete Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis abzuleiten. Dies liegt hauptsächlich an unterschiedlichen Operationalisierungen der Blutungsereignisse und der subjektiven Datenerhebung sowie an unterschiedlichen und zu kurzen Beobachtungszeiten [54,55]. Aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 [54] und Davis 2019 [56] ergibt sich anhand der dargestellten Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate, dass über mehrere Studien (mediane Behandlungsdauer zwischen 26 und 78 Wochen) im Anwendungsbereich der Prophylaxe der Hämophilie B mit halbwertszeitverlängerten Faktorkonzentraten das 1. Quartil bei 0 liegt. Das bedeutet, dass im Beobachtungszeitraum der jeweiligen Studie für mindestens 25 % der Patienten kein Blutungsereignis beobachtet wurde. Daher werden für die Szenarien der Fallzahlschätzung Anteile an Respondern unter der Vergleichstherapie von 25 % und 30 % angenommen. Des Weiteren ist fraglich, inwieweit Daten zu Blutungsereignissen, die in Studien unter kontrollierten Bedingungen erhoben wurden, auf Registerdaten übertragbar sind.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Anteil der Patienten, für den die Gentherapie zur Prophylaxebehandlung geeignet ist und der auch tatsächlich von der Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten auf die Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec

wechselt. Dies kann zu einer ungleichen Verteilung der Patientenpopulation auf die Therapiearme führen und die benötigte Stichprobengröße beeinflussen. Für die nachfolgenden Schätzungen werden deshalb Verteilungsverhältnisse zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:1, 1:2, 1:4 und 1:5 angenommen.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (relatives Risiko [RR] = 2,0). Die Schätzungen zum Umfang der AbD wurden mittels SAS Proedur proc power durchgeführt (SAS Version 9.4).

Auf Basis der oben genannten Annahmen ergibt sich, dass für Etranacogen Dezaparvovec von Anteilen an Patienten ohne Blutungsereignis von $> 50\%$ ausgegangen wird. Dies erscheint plausibel, da das Therapieziel der Gentherapie dauerhafte Blutungsfreiheit durch eine intrinsische Faktor-IX-Produktion ist [57]. In der Studie HOPE-B waren 63 % der Patienten 7 bis 18 Monate nach Infusion der Gentherapie blutungsfrei [16].

Schätzungen zum Umfang der AbD bei einer 1:1-Verteilung zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie für den Endpunkt Blutungsfreiheit

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schätzungen für die oben genannten verschiedenen Szenarien bei einer 1:1-Verteilung zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie für den Endpunkt Patienten ohne Blutungsereignis (Responder) beschrieben. Die Ergebnisse für alle untersuchten Szenarien finden sich in Anhang E.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die für den Nachweis eines Vorteils von Etranacogen Dezaparvovec benötigten Stichprobengrößen für verschiedene Werte des RR in Abhängigkeit von den Anteilen an Respondern unter Etranacogen Dezaparvovec, jeweils für angenommene Anteile von 25 % und 30 % unter der Vergleichstherapie.

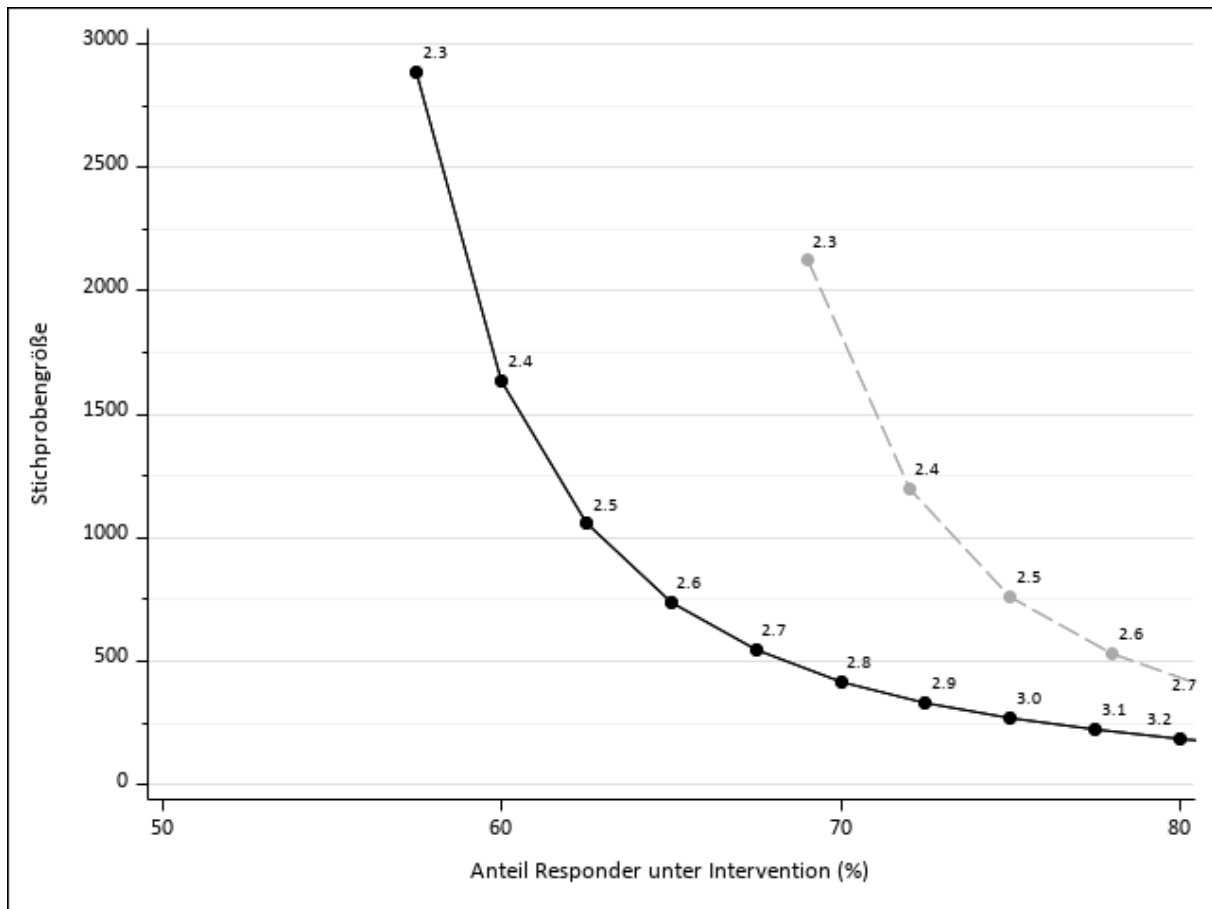


Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung. Anteil der Responder unter Vergleichstherapie von 25 % (schwarz) und 30 % (grau). Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$

Dabei zeigt sich, dass z. B. bei einem Anteil an Respondern von 25 % unter der Vergleichstherapie und einem $RR = 2,5$ (daraus folgt ein Anteil an Respondern von 62,5 % unter Etranacogen Dezaparvovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten benötigt wird. Bei einem höheren Anteil an Respondern unter der Vergleichstherapie von 30 % (entsprechend einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparvovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Respondern bei gleichem RR nur 764 Patienten benötigt. Insgesamt sinkt die benötigte Stichprobengröße bei höheren Anteilen an Respondern unter der Vergleichstherapie bei einem gegebenen RR .

Einfluss unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse auf die Stichprobengröße

In Abbildung 2 wird der Einfluss potenziell unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse zwischen den Behandlungsarmen auf die für den Nachweis eines Unterschiedes benötigte Stichprobengröße dargestellt. Dabei werden exemplarisch die Szenarien für den Anteil an Patienten ohne Blutungsereignis unter der Vergleichstherapie von 25 % für entsprechende

Anteile unter Etranacogen Dezaparvovec von 65 % (entsprechend $RR = 2,6$) und 75 % (entsprechend $RR = 3$) betrachtet.

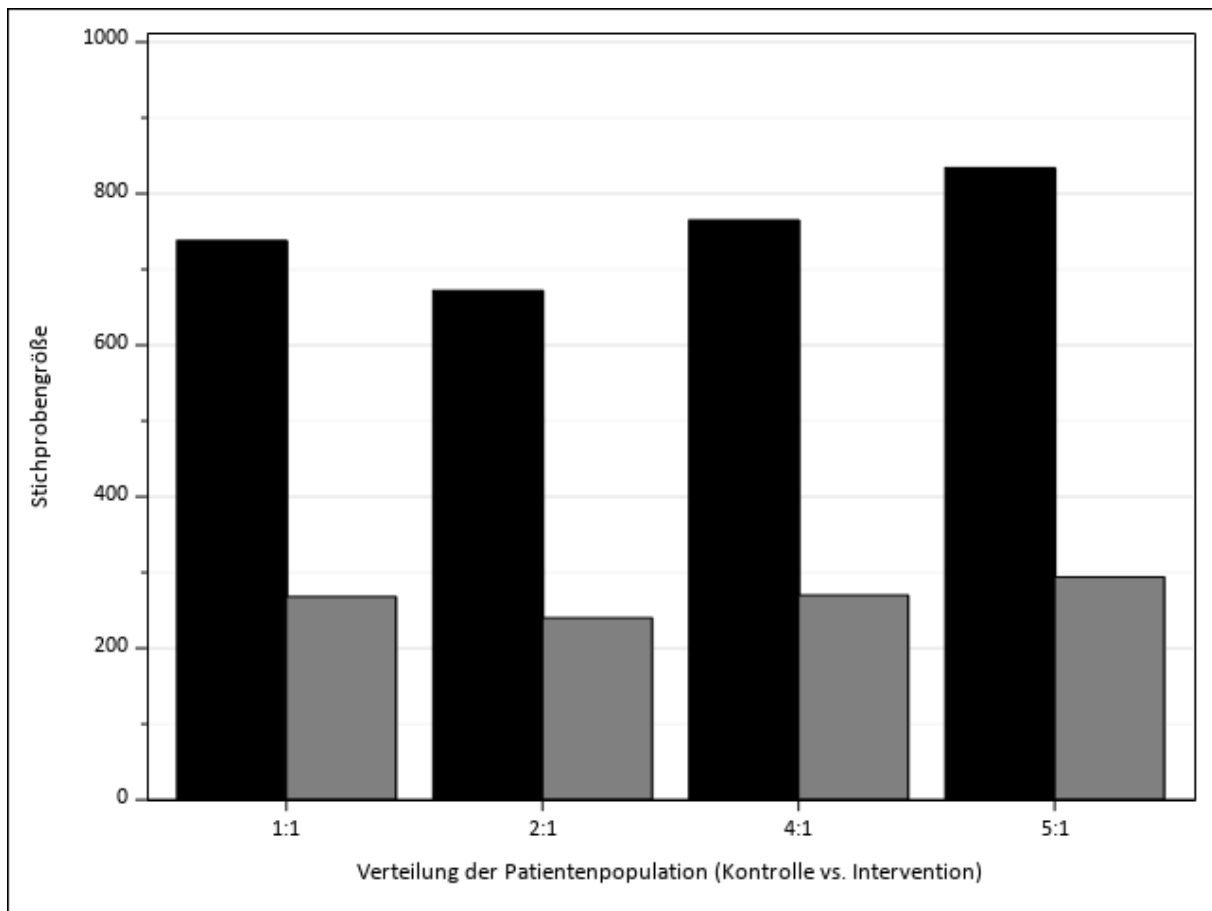


Abbildung 2: Stichprobengröße für Anteile an Respondern unter der Kontrolle für 25 %.
Anteile an Respondern unter der Intervention: 65 % (schwarz) und 75 % (grau).
Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene
Nullhypothese $RR = 2,0$

Aus den in Abbildung 2 dargestellten Szenarien geht hervor, dass die für den Nachweis eines Vor- oder Nachteils benötigten Stichprobengrößen über die verschiedenen Verteilungsverhältnisse hinweg, jeweils für die Anteile an Respondern unter der Intervention (65 % und 75 %), in einer ähnlichen Größenordnung sind. Die größten Fallzahlen werden benötigt, wenn der Anteil an Respondern unter der Kontrolle bei 25 % und unter der Intervention bei 65 % liegt (672 [Verteilungsverhältnis 2:1] bis 834 [Verteilungsverhältnis 5:1]). In den vorliegenden Szenarien ergeben sich aufgrund der Kombination von Anteilen unter der Kontrolle und der Intervention sowie der verschobenen Nullhypothese die geringsten Fallzahlen bei einer 2:1-Verteilung [58].

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Albutrepenonacog alfa kommen in Deutschland ca. 560 bis 720 Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) für eine Therapie und Prophylaxe infrage [59]. Hiervon sind jedoch noch mindestens die unter 18-jährigen Patienten abzuziehen sowie diejenigen Patienten, die keine Prophylaxetherapie erhalten. Sofern die Zulassung in der EU weitere Einschränkungen der Patientenpopulation umfasst, müssen diese zur weiteren Abgrenzung der relevanten Patientenpopulation berücksichtigt werden. Wie viele der im Beschluss genannten Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschätzbar.

Aus dem Jahresbericht des DHR und den Angaben in Anhang C geht hervor, dass im Jahr 2020 insgesamt 588 Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B im DHR erfasst waren. Wie oben beschrieben müssen auch bei dieser Population diejenigen Patienten abgezogen werden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, sodass die Anzahl an Patienten weiter reduziert wird. Die AbD ist somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von circa 1000 Patienten allein im DHR nicht machbar, selbst, wenn alle im DHR und vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten der Einzelerfassung zustimmen. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße ist eine Erweiterung um Daten anderer europäischer Register erforderlich. Initiativen zur Angleichung der jeweiligen nationalen Datensätze an einen gemeinsamen europäischen Standard werden bereits beschrieben. So erfolgte die umfangreiche Überarbeitung des aktuellen Datensatzes des DHR bereits unter der Berücksichtigung einer potenziellen europäischen Zusammenführung [19].

Die Rekrutierungszeit (bzw. die Überführung von Patienten aus einer Sammelmeldung in eine Einzelmeldung) kann auf Basis der vorliegenden Informationen derzeit nicht abgeschätzt werden. Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende AbD, z. B. hinsichtlich Umfang und damit auch Rekrutierungszeit, zu diskutieren.

Alternative Schätzung zum Umfang der AbD auf Basis der annualisierten Blutungsraten

Als alternative Schätzung zum Umfang der AbD wird im Folgenden die Schätzung auf Basis der ABR dargestellt. Wie oben beschrieben, ist die Datenlage aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen der Blutungsereignisse, der subjektiven Datenerhebung und unterschiedlicher und zu kurzer Beobachtungszeiten mit hohen Unsicherheiten behaftet, sodass auch für den Endpunkt ABR keine konkretisierte Abschätzung erfolgen kann und daher verschiedene Szenarien für die Schätzungen dargestellt werden.

Für den Endpunkt ABR ist aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 [54] und Davis [56] ersichtlich, dass die ABRs der Vergleichstherapie in den verschiedenen Studien von 0 bis > 4 reichen. Anhand der Angaben zu den Operationalisierungen aus den in den

Übersichtsarbeiten untersuchten Studien wird davon ausgegangen, dass bei diesen ABRs behandelte Blutungen berücksichtigt wurden. In der Studie HOPE-B betrug die ABR für alle Blutungsepisoden 1,51, die ABR für mit Faktor-IX behandelte Blutungsepisoden betrug 0,84, bei einem Beobachtungszeitraum von 7 bis 18 Monate nach Infusion der Gentherapie [16]. Um Stichprobengrößen zu erhalten, die in einer AbD realistisch rekrutierbar sind, werden im vorliegenden Konzept ABRs von 2,6 bis 3,6 unter der Vergleichstherapie und ABRs von 0,6 bis 1 für die Intervention angenommen. Aus den oben beschriebenen Gründen werden Verteilungsverhältnisse zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie von 1:1, 1:2, 1:4 und 1:5 angenommen.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %) sowie eine verschobene Nullhypothese (Rate Ratio = 0,5). Für die Schätzungen wird ein Negativ-Binomial-Modell verwendet, bei dem die Annahme einer Dispersion erforderlich ist [60]. Die Dispersion beschreibt den Unterschied zwischen dem erwarteten Wert der ABR und deren Varianz. Für die im Folgenden beschriebenen Szenarien wird basierend auf der Literatur eine Überdispersion von 1,5 angenommen, d. h. die Varianz ist um 1,5 größer als der erwartete Wert der ABR [55,61]. In Anhang F sind Szenarien mit einer Dispersion von 1 dargestellt. Dabei zeigen sich jedoch nur geringe Unterschiede im Vergleich zu Szenarien unter Dispersion 1,5. Die Fallzahlplanung wurde mit dem Test „Non-Inferiority for the Ratio of Two Negative Binomial Rates“ (Programm nQuery; Version 8.2.1.0) durchgeführt.

Einfluss unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse auf die Stichprobengröße

In Abbildung 3 wird der Einfluss potenziell unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse zwischen den Behandlungsarmen auf die für den Nachweis eines Unterschiedes benötigte Stichprobengröße dargestellt. Dabei werden exemplarisch die Szenarien für die ABR unter Etranacogen Dezaparvovec von 0,8 und ABRs von 2,6 und 3 unter der Vergleichstherapie betrachtet. Die Ergebnisse für alle untersuchten Szenarien finden sich in Anhang F.

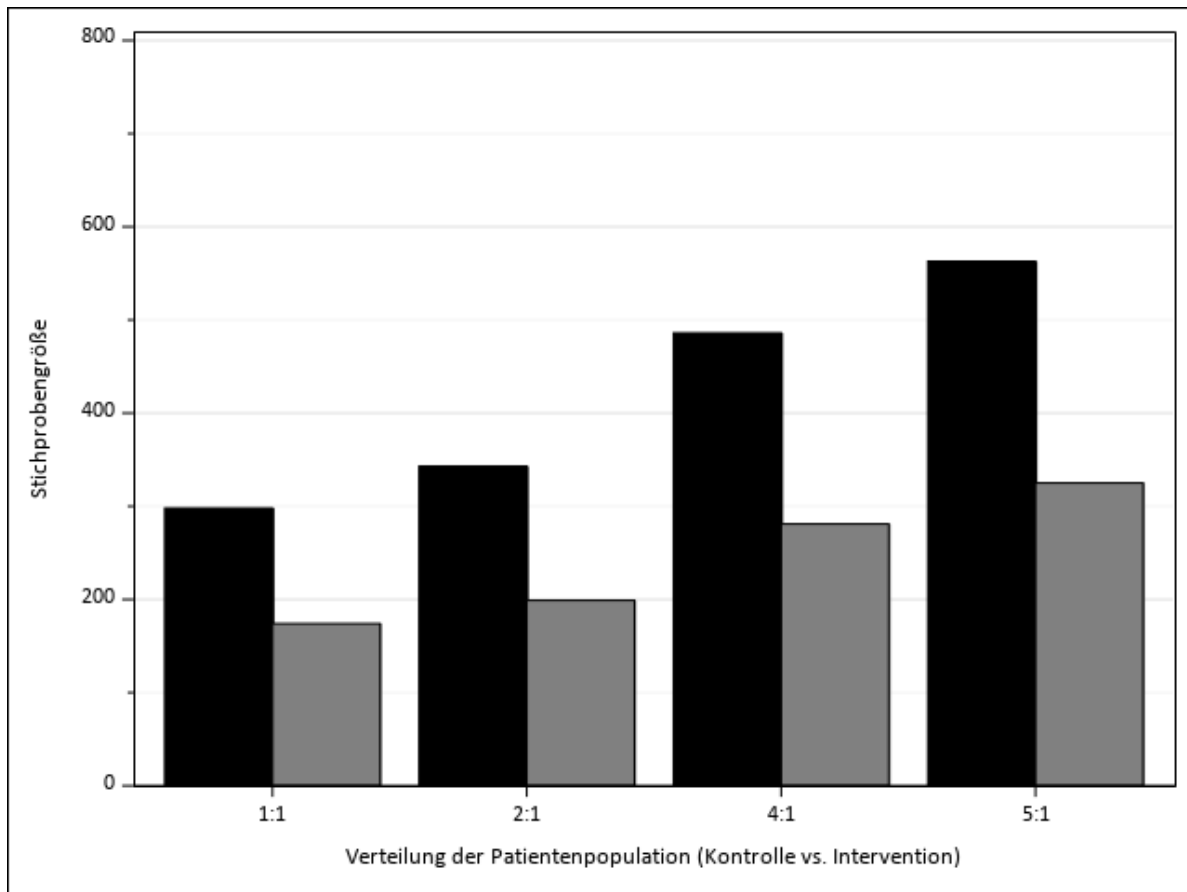


Abbildung 3: Stichprobengröße für ABR von 0,8 unter Etranacogen Dezaparvovec. ABR unter der Vergleichstherapie: 2,6 (schwarz) und 3 (grau). Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese Rate Ratio = 0,5; Dispersion = 1,5

Bei einer ABR von 0,8 unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 2,6 unter der Kontrolle werden 298 (Verteilungsverhältnis 1:1) bis 563 (Verteilungsverhältnis 1:5) Patienten benötigt. Bei gleichbleibender ABR unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 3 unter der Kontrolle werden 174 (Verteilungsverhältnis 1:1) bis 325 (Verteilungsverhältnis 1:5) Patienten benötigt.

Aus den untersuchten Szenarien geht hervor, dass das Verteilungsverhältnis einen großen Einfluss auf die für den Nachweis eines Vor- oder Nachteils benötigten Stichprobengrößen hat. Bei jeweils gegebenen ABRs für die Intervention sowie für die Vergleichstherapie ist die Stichprobengröße bei einem Verteilungsverhältnis von 1:5 etwa doppelt so groß wie bei einem Verteilungsverhältnis von 1:1.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten zum Wechsel von Patienten auf die Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec von der Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten, erfolgen die folgenden Schätzungen auf Basis eines Verteilungsverhältnisses von 1:4.

Schätzungen zum Umfang der AbD bei einer 1:4-Verteilung zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schätzungen für die oben genannten verschiedenen Szenarien bei einer 1:4-Verteilung zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie beschrieben.

Die folgende Abbildung 4 zeigt die für den Nachweis eines Vorteils von Etranacogen Dezaparvovec benötigten Stichprobengrößen für verschiedene Werte des Rate Ratio in Abhängigkeit von der ABR unter der Vergleichstherapie, jeweils für angenommene ABRs von 0,6, 0,8 und 1 unter Etranacogen Dezaparvovec bei einer 1:4-Verteilung (Intervention : Vergleichstherapie).

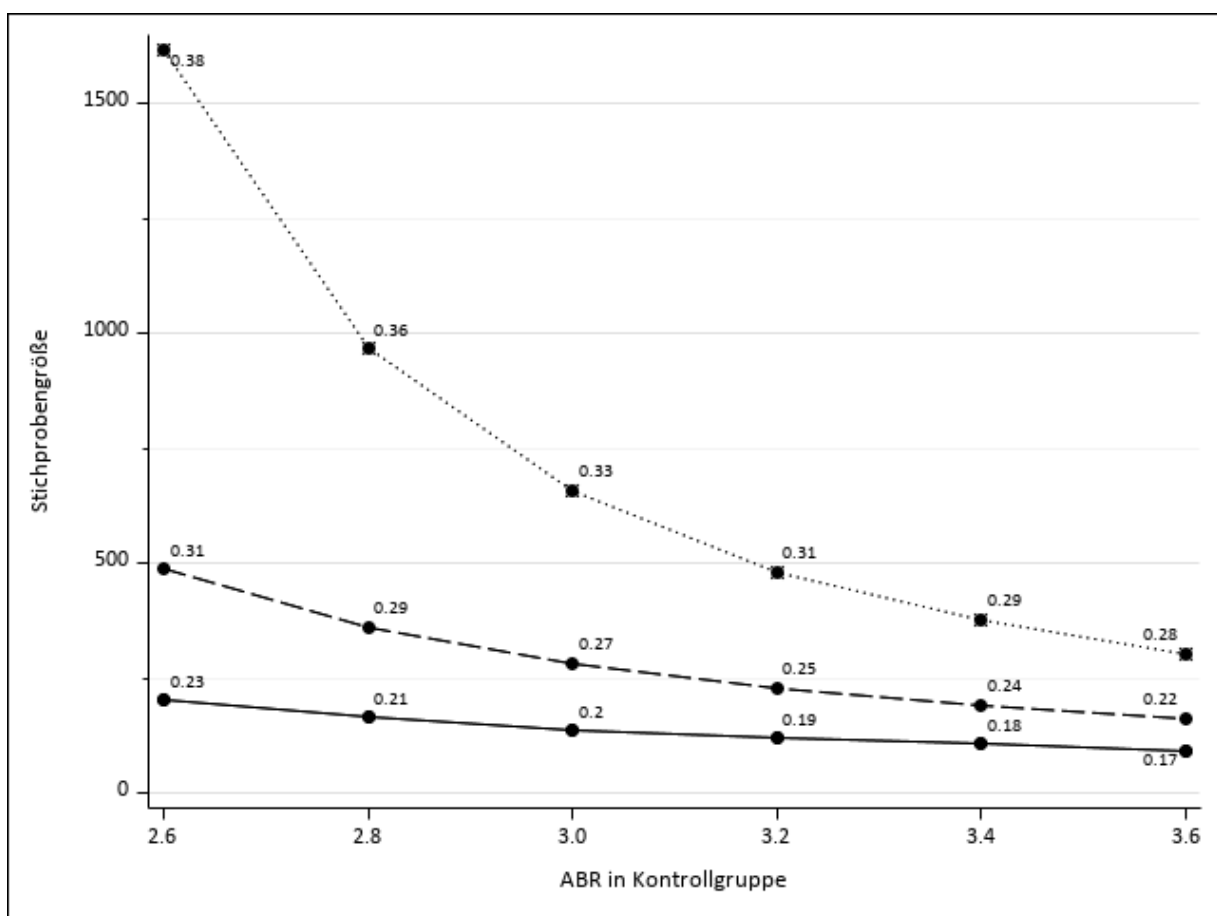


Abbildung 4: Stichprobengrößen bei einer 1:4-Rekrutierung (Intervention:Vergleichstherapie). ABR unter Etranacogen Dezaparvovec von 0,6 (durchgezogen), 0,8 (gestrichelt) und 1 (gepunktet). Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese Rate Ratio = 0,5; Dispersion = 1,5

Dabei zeigt sich, dass z. B. bei einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem

Verteilungsverhältnis von 1:4 eine Stichprobengröße von insgesamt 201 Patienten benötigt wird. Bei einer höheren ABR unter Etranacogen Dezaparvovec von 0,8 bzw. 1 werden bei einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,31 bzw. 0,38) aufgrund der niedrigeren Risikoreduktion größere Stichproben (486 bzw. 1616 Patienten) benötigt. Da die benötigte Stichprobengröße mit zunehmender Effektgröße sinkt, würden z. B. bei einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie und einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec nur 136 Patienten benötigt.

Bei ABRs < 2,6 unter der Vergleichstherapie ergeben sich – unter Annahme von einer ABR unter Etranacogen Dezaparvovec von 0,8 bis 1 – Stichprobengrößen, für die eine ausreichende Rekrutierung nicht realistisch umsetzbar ist.

Insgesamt kann aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten nicht eingeschätzt werden, in welcher Größenordnung die beobachteten Effekte liegen werden und somit kann der tatsächlich erforderliche Umfang der Stichprobe von den vorgestellten Schätzungen abweichen. Aus den getroffenen Annahmen ergeben sich jedoch verschiedene Szenarien, bei denen die für den Nachweis eines Vorteils von Etranacogen Dezaparvovec notwendigen Patientenzahlen so niedrig sind, dass eine AbD allein im DHR durchführbar erscheint.

Zusammenfassung zum Umfang der AbD

Auf Basis der dargestellten Schätzungen zum Umfang der AbD für den Endpunkt Blutungsfreiheit ist die AbD allein im DHR nicht machbar, selbst dann nicht, wenn alle im DHR erfassten und vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten der Einzelerfassung zustimmen. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße ist eine Erweiterung um Daten anderer europäischer Register erforderlich. Für den Endpunkt ABR ergeben sich aus den dargestellten Schätzungen hingegen verschiedene Szenarien, bei denen die für den Nachweis eines Vorteils von Etranacogen Dezaparvovec notwendigen Patientenzahlen so niedrig sind, dass eine AbD allein im DHR durchführbar erscheint. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten kann der tatsächlich erforderliche Umfang der AbD von den vorgestellten Schätzungen abweichen.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Etranacogen Dezaparvovec soll der Planung der Auswertung von vergleichenden

Studien mit Randomisierung entsprechen [62]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [63-65],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3,50]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [50]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [66], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [67]. Auf Basis des in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Umfangs der Datenerhebung ist zu erwarten, dass Fallzahl und Ereigniszahl für eine angemessene Confounderadjustierung ausreichend groß sein werden, sofern die AbD um Daten weiterer europäischer Register erweitert werden kann.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Etranacogen Dezaparvovec als auch für rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [68]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.

- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [69].

Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts bei vergleichender Registerstudie

Etranacogen Dezaparvovec soll die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten durch eine 1-malige Anwendung ersetzen. Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung sind theoretisch 3 Ausgangsszenarien für die Patienten unter Etranacogen Dezaparvovec denkbar:

- 1) Die Patienten haben bisher keine Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten.
- 2) Die Patienten haben eine Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten und
 - a) es gibt keine medizinische Indikation zum Wechsel von der Prophylaxe mit Faktorkonzentraten auf Etranacogen Dezaparvovec, aber einen Wechselwunsch der Patienten
 - b) aufgrund eines unzureichenden Therapieerfolgs der bisherigen Prophylaxetherapie mit Faktor-IX-Konzentraten (z. B. fortgesetzt schwere Blutungsereignisse) besteht eine medizinische Indikation für einen Wechsel auf die Gentherapie

In der vorliegenden Indikation der Hämophilie B unter Berücksichtigung der Hinweise des G-BA ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der im Register dokumentierten relevanten Patienten eine Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben. Da die Patientenpopulation der AbD nur erwachsene Patienten umfasst, ist Szenario 1 zwar theoretisch denkbar, jedoch ist unklar, ob bzw. wie häufig Patienten im Erwachsenenalter mit Hämophilie B, die vom Anwendungsgebiet umfasst sein werden, noch keine Prophylaxetherapie in ihrem bisherigen Behandlungsverlauf erhalten haben.

Durch die oben beschriebenen Szenarien wird es erforderlich sein, ein Verfahren zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts in der vergleichenden Datenerhebung zu etablieren, um das Risiko für das Auftreten von Ereignissen im Laufe der Beobachtungszeit für beide Arme anzugleichen. Dies betrifft insbesondere die oben beschriebenen Szenarien 2a

und 2b. Ein solches Verfahren kann beispielsweise mittels Target Trial Emulation geplant werden [70]. Mögliche Probleme bei der Definition des Beobachtungsstarts sowie entsprechende Strategien zur Vermeidung der Verzerrungen und die dafür notwendigen Daten sind in der Literatur beschrieben [71].

Die Registerbetreibenden geben an, dass derzeit noch kein solches Verfahren für die Anwendung in einer Target Trial Emulation etabliert ist (siehe Anhang C).

Ob darüber hinaus Unterschiede in den oben beschriebenen Patientengruppen beobachtet werden können, kann beispielsweise mittels entsprechender Subgruppenanalysen dargestellt werden.

Berücksichtigung „historischer“ Daten zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Etranacogen Dezaparvovec sollte daher primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

5.6 Auswirkungen einer Anpassung des Anwendungsgebiets von Etranacogen Dezaparvovec gemäß Positive Opinion

Am 15.12.2022 hat die EMA eine Zulassungsempfehlung für Etranacogen Dezaparvovec ausgesprochen [5]. Das empfohlene Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit schwerer oder moderater Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Das vom G-BA im Auftrag für das AbD-Konzept genannte Anwendungsgebiet unterscheidet sich in mehreren Punkten von dem der Zulassungsempfehlung durch die EMA. Einerseits erfolgt keine Einschränkung der Patienten hinsichtlich des AAV5-Antikörpertiters, andererseits erfolgt eine Einschränkung hinsichtlich des Schweregrads der Hämophilie B. Zudem gilt die Zulassungsempfehlung nicht für Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern in der Vorgeschichte.

Im vorliegenden Konzept wurde die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Sofern die Europäische Kommission der Zulassungsempfehlung der EMA folgt, ergeben sich für das vorliegende Konzept die folgenden Konsequenzen: Die Abgrenzung der Patientenpopulation müsste mindestens über den Schweregrad der Hämophilie B sowie den Nachweis von Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte erfolgen. Mögliche weitere zu berücksichtigende Einschränkungen (z. B. Kontraindikationen) sind erst nach der Zulassung den Zulassungsunterlagen zu entnehmen. Diese Faktoren müssten für die AbD für alle Patienten verpflichtend erfasst werden.

Sofern keine über die im von der EMA empfohlenen Anwendungsgebiet genannten Einschränkungen der Patientenpopulation zu berücksichtigen sind, würde sich die Abschätzung der Anzahl der im Deutschen Hämophileregister (DHR) erfassten relevanten Patienten voraussichtlich nicht wesentlich ändern. Zum einen wurde auf Basis der Hinweise des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Konzept bereits davon ausgegangen, dass eine Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec lediglich für Patienten mit moderater bis schwerer Hämophilie B infrage kommt. Zum anderen sind nur etwa 5 % der Patienten mit Hämophilie B von Hemmkörperbildung betroffen, sodass dies keine großen Auswirkungen auf die Anzahl der für die AbD relevanten Patienten hat.

6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur AbD von Etranacogen Dezaparvovec wurde zur Umsetzung von § 35a SGB V im G-BA erstellt. Es bildet die Fragestellung in einem PICO ab und enthält Empfehlungen zu Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, zur Methodik und zur Auswertung der Daten aus der Erhebung.

Studien aus Auflagen der Zulassungsbehörden nicht ausreichend für Nutzenbewertung

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparvovec, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall hat diese Überprüfung ergeben, dass die beauftragte Studie nicht geeignet ist, die Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Etranacogen Dezaparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren (siehe Abschnitt 5.3.3). Ursache dafür ist maßgeblich, dass die von der FDA geforderte Studie primär auf eine Datenerhebung zu Etranacogen Dezaparvovec ausgerichtet ist, nicht aber auf eine Datenerhebung für einen Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Etranacogen Dezaparvovec ist zum Zeitpunkt der Recherche nicht in der EU zugelassen, weshalb keine Informationen auf der Webseite der EMA vorlagen.

Deutsches Hämophileregister als primäre Datenquelle für die AbD nach Erweiterungen prinzipiell geeignet

Ein wichtiges Instrument für AbDs sind Indikationsregister, in denen die Datenerhebung als Registerstudie durchgeführt werden kann. Damit die erhobenen Daten in einer Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens beitragen können, müssen in den Registern die notwendigen Daten in ausreichendem Umfang und in ausreichender Qualität erhoben werden, und die Register müssen allgemein anerkannte Qualitätskriterien erfüllen [3]. Das DHR eignet sich prinzipiell als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Etranacogen Dezaparvovec im Vergleich mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten. Eine wichtige Voraussetzung ist jedoch, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Limitationen (insbesondere der verpflichtenden Dokumentation notwendiger Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanter Endpunkte mit einheitlichen Meldezeitpunkten, die Erhöhung der Patienten in Einzelmeldung sowie die Dokumentation von UEs) behoben werden.

Orientierende Schätzungen zur Dauer und zum Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung werden im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall ist die orientierende Fallzahlschätzung mit Unsicherheiten behaftet (siehe Abschnitt 5.5.2). Es erfolgt eine Annäherung an diese Schätzung für den Endpunkt Blutungen,

zum einen operationalisiert als Blutungsfreiheit, zum anderen operationalisiert als ABR, unter der Annahme unterschiedlicher Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis bzw. ABRs unter Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie sowie potenziell unterschiedlicher Verteilungen der Therapien in der untersuchten Patientenpopulation.

Für den Endpunkt Blutungsfreiheit ergibt sich bei einer 1:1-Verteilung und einem angenommenen Anteil an Respondern von 25 % unter der Vergleichstherapie und üblichen Werten für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und für die Power (mindestens 80 %), sowie einer verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$, bei einem RR von 2,5 (und dem daraus folgenden Anteil an Respondern von 62,5 % unter Etranacogen Dezaparvovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten. Bei einem entsprechenden Anteil an Respondern von 30 % unter der Vergleichstherapie und einem RR von 2,5 (daraus folgend einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparvovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 764 Patienten benötigt. Bei gegebenem Anteil an Patienten ohne Blutungsereignis und gegebener Effektgröße bleiben die benötigten Fallzahlen auch bei Änderung des Verteilungsverhältnisses zwischen Etranacogen Dezaparvovec und der Vergleichstherapie in einer ähnlichen Größenordnung.

Für den alternativen Endpunkt ABR geht aus den untersuchten Szenarien hervor, dass bei jeweils gegebenen ABRs für die Intervention sowie für die Vergleichstherapie die Stichprobengröße bei einem Verteilungsverhältnis von 1:5 etwa doppelt so groß ist wie bei einem Verteilungsverhältnis von 1:1. Beispielsweise bei einer ABR von 0,8 unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 2,6 unter der Kontrolle werden 298 (Verteilungsverhältnis 1:1) bis 563 (Verteilungsverhältnis 1:5) Patienten benötigt. Bei gleichbleibender ABR unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 3 unter der Kontrolle werden 174 (Verteilungsverhältnis 1:1) bis 325 (Verteilungsverhältnis 1:5) Patienten benötigt. Bei einem Verteilungsverhältnis von 1:4 zeigt sich, dass z. B. bei einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec und einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem eine Stichprobengröße von insgesamt 201 Patienten benötigt wird. Bei einer höheren ABR unter Etranacogen Dezaparvovec von 0,8 bzw. 1 werden bei einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,31 bzw. 0,38) aufgrund der niedrigeren Risikoreduktion größere Stichproben (486 bzw. 1616 Patienten) benötigt.

Die Registerbetreibenden des DHR geben an, dass 2020 für 195 Patienten mit schwerer Hämophilie B eine Zustimmung zur Einzelerfassung vorliegt. Für Patienten mit moderater Hämophilie B, die teilweise ebenfalls vom vorläufigen Anwendungsgebiet umfasst sein können, sind für 2020 im Jahresbericht des DHR 63 Patienten mit Zustimmung zur Einzelerfassung angegeben. Bei allen im DHR erfassten Patienten mit Hämophilie B beträgt der Anteil an Kinder und Jugendlichen etwa 1 Viertel. Sofern die Verteilung von Schweregrades und Zustimmung zur Einzelmeldung altersunabhängig ist, sind im DHR knapp

unter 200 erwachsene Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B mit Zustimmung zur Einzelmeldung erfasst. Dabei ist mindestens der Anteil an Patienten, die derzeit keine Faktor-IX-Prophylaxetherapie anwenden, unberücksichtigt. Somit ist für das vorliegende vorläufige Anwendungsgebiet derzeit von deutlich weniger als 200 Patienten in Einzelerfassung auszugehen. Auf Basis der dargestellten Schätzungen zum Umfang der AbD für den Endpunkt Blutungsfreiheit ist die AbD allein im DHR nicht machbar, selbst dann nicht, wenn alle im DHR erfassten und vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten der Einzelerfassung zustimmen. Eine Erweiterung der AbD um Daten anderer europäischer Register ist daher notwendig und muss durch den verantwortlichen pU geprüft werden. Für den Endpunkt ABR ergeben sich aus den dargestellten Schätzungen hingegen verschiedene Szenarien, bei denen die für den Nachweis eines Vorteils von Etranacogen Dezaparvovec notwendigen Patientenzahlen so niedrig sind, dass eine AbD allein im DHR durchführbar erscheint. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten kann der tatsächlich erforderliche Umfang der AbD von den vorgestellten Schätzungen abweichen. Es wird empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende AbD, z. B. hinsichtlich Umfang und damit auch Fallzahl, zu diskutieren.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [2]. 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. Im vorliegenden Fall könnte die Durchführung einer randomisierten Registerstudie somit einerseits die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und andererseits eine sinnvolle Maßnahme zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts des Interventions- und Kontrollarms darstellen (siehe Abschnitt 5.4.3).

7 Fazit

Das Konzept zur AbD für Etranacogen Dezaparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^a
I(ntervention)	Etranacogen Dezaparvovec ^b
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ^b
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - thromboembolische Ereignisse <i>Ergänzende Informationen</i> ▫ <i>Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</i> ▫ <i>Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</i>
a. Gemäß Auftragskonkretisierung des G-BA ist die Population eingeschränkt auf Patienten mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700. Im vorliegenden Konzept wird die Population nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt; zur Begründung siehe Fließtext in Abschnitt 5.2. b. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen. Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. AAV5: Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophileregister kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (verpflichtende Dokumentation notwendiger Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanter Endpunkte mit einheitlichen Meldezeitpunkten, Erhöhung der Patienten in Einzelmeldung sowie Dokumentation von UE-Endpunkten, ggf. Confounder) sowie weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) erforderlich.
- Die AbD zu Etranacogen Dezaparvovec sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

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
 - Derzeit kann von weniger als 450 erwachsenen Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland ausgegangen werden.
 - Die benötigte Anzahl an Patienten für die AbD lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht konkret abschätzen. Für das wesentliche Therapieziel Blutungsfreiheit, operationalisiert als Anteil der Patienten ohne Blutungsereignis, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben. Daran anschließend werden als Alternative verschiedene Szenarien für Schätzungen zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsereignisse, operationalisiert als ABR, dargestellt.
 - Bei der Annahme eines Anteils an Patienten mit Blutungsfreiheit von 25 % unter der Vergleichstherapie ergibt sich bei einem relativen Risiko von 2,5 (entspricht folglich einem Anteil an Patienten mit Blutungsfreiheit von 62,5 % für Etranacogen Dezaparvovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Etranacogen Dezaparvovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten. Bei einem entsprechenden Anteil an Respondern von 30 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparvovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 764 Patienten benötigt.
 - Unter der Annahme einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec und von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem

Verteilungsverhältnis der Therapien von 1:4 wird unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese (Rate Ratio = 0,5) eine Stichprobengröße von insgesamt 201 Patienten benötigt. Bei einer höheren ABR unter Etranacogen Dezaparvovec von 0,8 bzw. 1 werden bei einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,31 bzw. 0,38) aufgrund der niedrigeren Risikoreduktion größere Stichproben (486 bzw. 1616 Patienten) benötigt. Bei höherer ABR unter der Vergleichstherapie bei einer gegebenen ABR unter Etranacogen Dezaparvovec sinkt die benötigte Stichprobengröße, z. B. auf 136 Patienten bei einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie und ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec.

- Für die beschriebenen Szenarien auf Basis der Blutungsfreiheit ist eine Erweiterung der AbD um Daten anderer europäischer Register notwendig und muss durch den verantwortlichen pU geprüft werden. Für die ABR ergeben sich verschiedene Szenarien, nach denen eine AbD allein auf Basis von Patienten in Deutschland durchführbar erscheint. Es wird empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende AbD, z. B. hinsichtlich Umfang und damit auch Fallzahl, zu diskutieren.

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
- Zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung ist es erforderlich, entsprechende Maßnahmen, z. B. mittels Trial Target Emulation, im Register zu etablieren.

8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungснаhe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Etranacogene Dezaparvovec (Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)) [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5574/2022-08-04_AM-RL-XII_Einleitung-AbD-Etranacogene-Dezaparvovec.pdf.
5. European Medicines Agency. Hemgenix; etranacogene dezaparvovec; Summary of opinion (initial authorisation) [online]. 2022 [Zugriff: 20.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-hemgenix_en.pdf.
6. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Minutes for the meeting on 21-24 March 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-march-2022_en.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Etranacogene Dezaparvovec (Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)) [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8729/2022-08-04_AM-RL-XII_Einleitung-AbD-Etranacogene-Dezaparvovec_TrG.pdf.
8. Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten. Hämophilie [online]. 2015 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <https://www.dhg.de/fileadmin/dokumente/sonderdrucke/Haemophilie.pdf>.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report [online]. 2015 [Zugriff: 30.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
10. Aquino CC, Borg Debono V, Germini F et al. Outcomes for studies assessing the efficacy of hemostatic therapies in persons with congenital bleeding disorders. Haemophilia 2021; 27(2): 211-220. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14247>.
11. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26 Suppl 6: 1-158. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14046>.
12. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophilieregister; Jahresbericht 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
13. Food and Drug Administration. Hemgenix; Approval Letter [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/163466/download>.
14. CSL Behring. Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua [online]. 2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489291>.
15. CSL Behring. Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B [online]. [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40.
16. CSL Behring. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients [online]. 2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569891>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-26_Emicizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Recherche nach Registern im Indikationsgebiet Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel); Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.10.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/i22-04_systematische-recherche-indikationsregister-haemophilie-b_rapid-report_v1-0.pdf.

19. Duda H, Hesse J, Haschberger B et al. The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. J Clin Med 2020; 9(11). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9113408>.
20. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Aufbau des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2008; 28(Suppl 1): S12-S16.
21. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2010; 30(Suppl 1): S62-S64.
22. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hamostaseologie 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
23. Paul-Ehrlich-Institut. DHR-Service [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms_tabcounter=5.
24. Fischer K, Iorio A, Hollingsworth R et al. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. Haemophilia 2016; 22(1): e36-38. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12764>.
25. Fischer K, Lewandowski D, Marijke van den Berg H et al. Validity of assessing inhibitor development in haemophilia PUPs using registry data: the EUHASS project. Haemophilia 2012; 18(3): e241-246. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02687.x>.
26. Makris M, Calizzani G, Fischer K et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. Thromb Res 2011; 127 Suppl 2: S22-25. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70150-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70150-X).
27. European Association for Haemophilia and Allied Disorders. EUHASS newest annual report published [online]. 2018 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://eahad.org/euhass-newest-annual-report-published/>.
28. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS [online]. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://web.euhass.org/>.
29. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS; Working Protocol; Version 11 [unveröffentlicht]. 2021.
30. Makris M. EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) [online]. 2015 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris_en.pdf.
31. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779>.
32. Coffin D, Pierce G, Baumann A. World Bleeding Disorders Registry (WBDR); protocol [online]. 2018 [Zugriff: 10.05.2022]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/01/WBDR-Study-Protocol-Ethics.pdf>.

33. WBDR Steering Committee. WBDR Minimal & Extended Data Set [online]. 2019 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2021/12/WBDR-DataSets-July2019.pdf>.
34. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry; 2020 Data Report [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1971.pdf>.
35. Konkle B, Pierce G, Coffin D et al. Core data set on safety, efficacy, and durability of hemophilia gene therapy for a global registry: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2020; 18(11): 3074-3077. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15023>.
36. World Federation of Hemophilia. The World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR) [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883710>.
37. Coffin D, Konkle B, Pierce G. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry; protocol synopsis [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/02/WFH-GTR-protocol-synopsis.pdf>.
38. Paul-Ehrlich-Institut. Regulation; Meldung an das PEI: Beteiligte [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms_tabcounter=3.
39. Deutsches Hämophileregister. FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophileregister (dhr) [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
40. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 2018 [Zugriff: 24.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf.
41. European Medicines Agency. Draft Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products [online]. 2018 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf.
42. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) § 21 Koordiniertes Meldewesen [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_21.html.
43. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) § 21a Deutsches Hämophileregister, Verordnungsermächtigung [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_21a.html.

44. Deutsches Hämophileregister. Gesamtdatensatz dhr 2.0; Stand: November 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
45. EUHASS. Funding [online]. [Zugriff: 24.08.2022]. URL: <http://web.euhass.org/info/funding>.
46. EUHASS. Details of the EUHASS data collection and reporting system [online]. URL: <http://web.euhass.org/info/methodology>.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec [online]. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-20.html>.
48. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV) [online]. [Zugriff: 21.07.2022]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/dhrv/BJNR074400019.html#BJNR074400019BJNG000400000>.
49. Manco-Johnson MJ, Warren BB, Buckner TW et al. Outcome measures in Haemophilia: Beyond ABR (Annualized Bleeding Rate). Haemophilia 2021; 27 Suppl 3: 87-95. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14099>.
50. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
51. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. J Clin Epidemiol 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
52. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. Int J Epidemiol 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
53. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
54. Miesbach W, Schwable J, Muller MM et al. Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(47): 791-798. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2019.0791>.
55. Keipert C, Muller-Olling M, Gauly F et al. Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients. Clin Transl Sci 2020; 13(6): 1127-1136. <https://dx.doi.org/10.1111/cts.12794>.

56. Davis J, Yan S, Matsushita T et al. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ* 2019; 22(10): 1014-1021.
<https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2019.1620246>.
57. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv* 2019; 3(21): 3241-3247. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811>.
58. Hilton JF. Designs of superiority and noninferiority trials for binary responses are noninterchangeable. *Biom J* 2006; 48(6): 934-947.
<https://dx.doi.org/10.1002/bimj.200510288>.
59. 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): Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_BAnz.pdf.
60. Zhu H. Sample Size Calculation for Comparing Two Poisson or Negative Binomial Rates in Noninferiority or Equivalence Trials. *Stat Biopharm Res* 2017; 9(1): 107-115.
<https://dx.doi.org/10.1080/19466315.2016.1225594>.
61. Ragni MV. Rationale for a randomized controlled trial comparing two prophylaxis regimens in adults with severe hemophilia A: the Hemophilia Adult Prophylaxis Trial. *Expert Rev Hematol* 2011; 4(5): 495-507. <https://dx.doi.org/10.1586/ehm.11.52>.
62. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36.
<https://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
63. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
64. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.

65. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
66. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
67. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
68. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
69. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://dx.doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
70. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv254>.
71. Hernan MA, Sauer BC, Hernandez-Diaz S et al. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 70-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.04.014>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern

Quelle	Suchdatum	Relevante Treffer	Vorgehen
Übersichten von Registern			
Orphanet https://www.orpha.net/	02.05.2022	3	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: Hämophilie
EnCEPP http://www.encepp.eu	02.05.2022	1	Type of resource: data source Suchbegriff: Hemophilia
IRDiRC https://irdirc.org/	02.05.2022	0	IRDiRC Recognized Resources: browsen der Website
Ausgewählte Websites			
EUHANET https://www.euhanet.org	02.05.2022	1	browsen der Website
EAHAD https://eahad.org	02.05.2022	1	browsen der Website
Kinderblutkrankheiten.de https://www.kinderblutkrankheiten.de/	04.05.2022	2	browsen der Website
Google https://www.google.de/	02.05.2022	15	Suchbegriffe: Hämophilie Register, hemophilia registry
Bibliografische Datenbanken			
MEDLINE	28.04.2022	2	Suchstrategie siehe Anhang B.1
Studienregister			
ClinicalTrials.gov	04.05.2022	4	Suchstrategie siehe Anhang B.2
Expertenbefragung			
Universitätsklinikum Frankfurt	01.11.2021	1	Protokoll zu EUHASS wurde übermittelt (Stand: April 2021)

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 27, 2022

#	Searches
1	Hemophilia B/
2	((haemophilia* or hemophilia*) adj B).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Registries/
5	(registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
9	hi.fs. or case report.mp.
10	or/8-9
11	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
12	7 not (10 or 11)

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
hemophilia AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes"

Suche nach Studien zu Etranacogen Dezaparvovec

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
etranacogene dezaparvovec OR AMT-061

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(etranacogene* dezaparovovec*) OR AMT-061 OR (AMT 061) OR AMT061

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
etranacogene dezaparovovec OR AMT-061 OR AMT 061 OR AMT061

Anhang C Rückmeldung zum Deutschen Hämophilieregister

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-Adeno-assoziierten Virus vom Serotyp 5 (AAV5)-Antikörpertiter unter 1 : 700, die derzeit eine Faktor-IX-Prophylaxetherapie anwenden, oder derzeit oder in der Vergangenheit lebensbedrohliche Blutungen oder wiederholte schwere Spontanblutungen haben bzw. hatten (nachfolgend als „interessierende Patientenpopulation“ bezeichnet).

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Etranacogen Dezaparvovec geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Eine umfassende Übersicht über die Veränderungen die das Neuaufsetzen des Deutschen Hämophilieregisters mit sich gebracht haben, u.a. welche Evaluationen und Harmonisierungen dem neuen Datensatz zugrunde liegen, zeigt folgende Publikation:

Duda et al.: The German Hemophilia Registry: Growing with its tasks. J. Clin. Med. 2020, 9, 3408; doi:10.3390/jcm9113408

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-publikation-journal-clinical-medicine-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Der Gesamtdatensatz des dhr ist auf der Homepage des dhr veröffentlicht:

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen? Insbesondere: Sind auch für Patientinnen bzw. Patienten, die nicht mit Etranacogen Dezaparvovec behandelt werden, diejenigen Informationen im Datensatz enthalten, anhand derer sich die grundsätzliche Eignung für eine Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec beurteilen lässt (z.B. Leberfunktionswerte)?

☐ nein ☒ ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

Grundsätzlich lässt sich die interessierende Patientenpopulation abgrenzen, allerdings werden Leberfunktionswerte nicht als Pflichtparameter erhoben, sondern können als Freitext erfasst werden. Im Hinblick auf fehlende Informationen ist nicht klar, welche hiermit gemeint sind

2. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation in der Vergangenheit aufgetretene lebensbedrohliche Blutungen sowie wiederholte schwere Spontanblutungen klar abgrenzbar zu bspw. nicht lebensbedrohlichen Blutungen oder nicht spontan aufgetretenen Blutungen dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Eine Blutung wird innerhalb des Therapieformulars gemeldet als:
Verdacht auf Blutung, spontane Blutung, traumatische Blutung oder Blutung, Ursache unbekannt. Es wird das verabreichte Präparat, sowie die verabreichte Dosis dokumentiert. Zur Blutung selbst wird die Lokalisierung erfasst, die Seite der Blutung, der Schweregrad (leicht, schwer, lebensbedrohlich, unbekannt), ob die Blutung durch einen Arzt bestätigt wurde und falls ja, mit welcher Methode (klinische Untersuchung, Ultraschall, MRT, sonstige)

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten zur Prophylaxe dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

4. Planen Sie für die zu interessierende Patientenpopulation die Dokumentation einer Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, wie schnell können Sie die Dokumentation nach der Zulassung von Etranacogen Dezaparvovec einrichten?

☒ ab dem Zeitpunkt der Zulassung ☐ mit einer Vorlaufzeit von ____ Monaten

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der Hämophile B bereits erhalten haben?

☐ nein

☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Welche Angaben zur Therapie dokumentiert werden, ist im Gesamtdatensatz des dhr dargestellt (Seite 5-7).

6. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

☐ nein ☒ ja

Es werden nicht alle Gründe genannt, aber die wesentlichen: Blutungsereignisse, der Schweregrad der Erkrankung. Die Produktwahl obliegt der ärztlichen Person.

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen (z. B. Synovitis oder Hämophile Arthropathie) dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Abgefragt wird, ob die zugrundeliegende Mutation bekannt ist. In einem Freitextfeld können Angaben zur Mutation gemacht werden.

Die Angaben zu den molekulargenetischen Befunden sind keine Pflichtfelder.

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten (insbesondere in Hinblick auf Faktor IX-Restaktivität, Hemmkörper gegen Faktor IX und Leberstatus) dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Dokumentiert werden Faktor-Restaktivität, Hemmkörper gegen FIX und Höhe des Titors. Der Leberstatus kann in einem Freitextfeld dokumentiert werden

10. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik? Bitte erläutern Sie das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Generell können im dhr PRO-Fragebögen angeboten werden, allerdings gibt es zahlreiche und keiner davon ist validiert.

11. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität? Bitte erläutern Sie das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Generell können im dhr PRO-Fragebögen angeboten werden.

12. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

☒ nein ☐ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

13. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

☒ nein ☐ ja

14. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen (z. B. Gelenkuntersuchungen) dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Der Gelenkscore kann erfasst werden, ist aber keine Pflichtangabe. Welche Angaben zum Gelenkscore erfasst werden steht im Gesamtdatensatz, Seite 7.

15. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

16. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:
Gesamtdatensatz, Seite 2

17. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Für welche Angaben exakte Datumswerte erfasst werden, ist im Gesamtdatensatz dargestellt.

18. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Nur für Arzneimittel zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

19. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

Im Register können Angaben zu medizinisch relevanten Ereignissen und weiteren Erkrankungen dokumentiert werden. Welche Angaben erfasst werden, ist auf Seite 7 des Gesamtdatensatzes dargestellt.

20. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Blutungsereignisse, weitere Ereignisse, PRO-Daten)?

Daten, die mindestens jährlich erfasst werden, sind im Gesamtdatensatz auf Seite 5-7 dargestellt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

21. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Meldeintervall und Meldefristen regelt das Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), § 21 Koordiniertes Meldewesen: Die Meldungen haben nach Abschluss des Kalenderjahres, spätestens zum 1. Juli des folgenden Jahres, zu erfolgen. Der Zeitpunkt der Erhebung liegt im Ermessen der ärztlichen Person und kann auch in kürzeren Intervallen erfolgen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

☐ nein ☒ ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Angaben im Register müssen jährlich gemacht werden. Der Zeitpunkt der Erhebung liegt im Ermessen der ärztlichen Person und kann auch in kürzeren Intervallen erfolgen.

23. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Das dhr ist als Register darauf ausgelegt, die Behandlung und den Verlauf der Erkrankung eines Patienten lebenslang zu begleiten. Das Register erfasst diese Daten seit 2008.

24. Welche der im Gesamtdatensatz 2.0 des DHR aufgeführten Dokumentationsfelder sind verpflichtend auszufüllen, um eine Meldung abzuschließen?

Die notwendigen Pflichtfelder sind im aktualisierten Gesamtdatensatz auf der dhr Homepage schwarz dargestellt. Die optionalen Angaben in grau. In einem linearen Dokument lassen sich die Pflichtfelder allerdings nicht optimal darstellen, da Abhängigkeiten von vorausgehenden Fragen bestehen.

25. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Wesentliche Confounder können erfasst werden, wie z.B., Alter, Körpergewicht, Blutungsdauer und -häufigkeit, Therapieanlass, zugrundeliegende Mutation, Komorbiditäten, Familienhistorie, medizinisch relevante Ereignisse.

26. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

☐ nein

☒ ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Bei der Festlegung der Parameter für das dhr erfolgte eine Harmonisierung mit bereits existierenden, weltweit operierenden Hämophilieregistern (PedNet, FranceCoag, UKDOCS u.a.). Europäische Guidelinedokumente (EMA Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products) sowie entsprechende Publikationen großer Registerstudien (u.a. RODIN) wurden als Grundlage für die Identifikation von Confoundern herangezogen. Eine genaue Beschreibung des Prozesses finden Sie in der Publikation von Duda et al., 2020.

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

27. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- ☐ Patientinnen und Patienten/Angehörige ☒ Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten ☒ Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Die ärztliche Person, die den Patienten dauerhaft behandelt ist meldepflichtig

28. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- ☒ nein ☒ ja ☐ ja, als Anlage beigefügt /
öffentlich verfügbar unter folgender URL:

Auf den Seiten des dhr sind umfassende Informationen zum Register öffentlich verfügbar, wie z.B. der Gesamtdatensatz und das Handbuch.

<https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>

29. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- ☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Grundlage der im Register angewandten Definitionen sind u.a. die europäische Guideline (Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products>) und die Definitionen des *Scientific and Standardization Committee (SSC)* der *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* (z.B.: *Blanchette et al., Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Volume 12, Issue 11 p. 1935-1939* (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12672>))

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

- ☐ nein ☒ ja ☐ ja, als Anlage beigefügt /
öffentlich verfügbar unter folgender URL:

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=3

31. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Das dhr bietet eine umfassende jährliche Schulung auf der Konferenz der Gesellschaft für Thrombose und Hämosthasenforschung (GTH Meeting) an. Virtuelle Schulungen in kleinem Rahmen werden flexibel und bei Bedarf angeboten.

32. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien, mit denen die interessierende Patientenpopulation identifiziert werden kann?

☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Das Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), § 21 Koordiniertes Meldewesen definiert die zu erfassende Patientenpopulation:
(1a) Die hämophiliebehandelnde ärztliche Person hat die Anzahl der Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie, differenziert nach dem Schweregrad der Erkrankung und nach Altersgruppen, sowie die Gesamtmenge der bei diesen Patientengruppen angewendeten Arzneimitteln zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie nach Satz 3 an das Deutsche Hämophileregister nach § 21a zu melden. Anhand der im dhr erfassten Parameter können interessierende Patientenpopulationen identifiziert werden.

33. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch Source Data Verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

Bei jeder Dateneingabe erfolgen IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen. Inkonsistenzen werden durch regelmäßiges Monitoring von Stichproben identifiziert und korrigiert.

34. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Seit der Umstellung auf die neue Software 2019 und der damit verbundenen Migration und Evaluation der Daten konnten keine wesentlichen Schwankungen der Datenqualität festgestellt werden. Wir gehen weiterhin von einem hohen Niveau der erfassten Daten aus.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

35. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Veränderungen der Parameter und innerhalb der erfassten Daten werden systematisch in der Datenbank dokumentiert.

36. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Das deutsche Hämophileregister dhr ist das gesetzlich vorgegebene Patientenregister zur Erfassung von Gerinnungsstörungen und somit wissenschaftlich unabhängig.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV)

37. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

38. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

Die Bedingungen um einen Export von Daten aus dem Register zu erhalten, sind in der Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV) in § 25 Datenverarbeitung durch Dritte und folgenden Paragraphen dargestellt.

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- ☐ in Form von Individualdatensätzen
☐ in Form von Auswertungen aktueller Daten
☐ es gibt keine Möglichkeit Daten aus dem Register für Dritte bereitzustellen
☒ Sonstiges (bitte kurz erläutern):

Es können pseudonymisierte Daten auf Patientenebene oder kumulierte Daten beantragt werden.

39. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
 a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. _____ Monaten
 b) Innerhalb von ca. _____ Monaten

Die Verordnung über das Deutsche Hämophileregister (Hämophileregister-Verordnung - DHRV) definiert in § 25 Datenverarbeitung durch Dritte die Fristen innerhalb deren Daten zur Verfügung gestellt werden müssen.

(7) Das Paul-Ehrlich-Institut hat innerhalb von drei Monaten nach Eingang der vollständigen Angaben und Unterlagen über den Antrag zu entscheiden. Das Paul-Ehrlich-Institut kann die Frist um jeweils einen Monat verlängern, wenn dies wegen des Aufwandes oder aus Gründen, die dem Antragsteller zuzurechnen sind, erforderlich ist. Die Fristverlängerung ist gegenüber dem Antragsteller zu begründen.

(10) Die Geschäftsstelle stellt die Daten innerhalb von sechs Wochen nach der Bewilligung in dem genehmigten Umfang auf der Grundlage der unterzeichneten Nutzungsvereinbarung nach § 26 bereit. Die Bereitstellung kann in elektronischer oder schriftlicher Form erfolgen.

40. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

- ☐ nein
☐ ja
☒ ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Technisch sind Datensatzerweiterungen grundsätzlich möglich, allerdings abhängig vom Änderungsumfang und finanziellen und personellen Rahmenbedingungen. Voraussetzung für jegliche Datensatzerweiterungen ist die Zustimmung des Lenkungsausschusses des dhr.

und mit folgender Frist: _____ Monate

41. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

☒ nein ☐ ja ☐ unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

☒ nein ☐ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

42. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im dhr wird in etwa die Anzahl an Personen mit schwerer Hämophilie B erfasst, wie nach der Prävalenzeinschätzung in Deutschland zu erwarten sind. Unsere Erfahrung seit 2008 zeigt, dass Patienten, die ihre Zustimmung zur Einzelerfassung gegeben haben diese aufrechterhalten, so dass longitudinale Daten erfasst werden.

43. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im Laufe der Jahre sehen wir einen Trend, dass immer mehr Patienten der Einzelerfassung ihrer Daten zustimmen. 2019 haben 41% der Patienten mit schwerer Hämophilie B ihre Zustimmung zur Einzelerfassung gegeben, so dass insgesamt 402 Patienten erfasst sind. 2020 haben 30 Personen mehr der Einzelerfassung ihrer Daten zugestimmt, so dass nun für 46% der Patienten mit Hämophilie B Einzelerfassungen vorliegen.

Eine Einzelerfassung kann ohne die Dokumentation der Pflichtfelder nicht abgeschlossen werden, somit ist die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze gewährleistet.

44. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im dhr sind Plausibilitätsprüfungen hinterlegt und Stichprobenprüfungen werden durchgeführt. Aufgrund unserer diesbezüglichen Erfahrungen gehen wir von einer ausreichenden Richtigkeit der erhobenen Daten aus.

45. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Das dhr ist angelegt, um Erkrankung und Behandlung einer Person lebenslang zu begleiten. Dabei werden pseudonymisierte Daten erfasst, das heißt, sie werden immer der gleichen Person zugeordnet ohne dass diese Person identifizierbar ist. Insofern gehen wir von einer sehr guten Konsistenz der erfassten Daten aus.

46. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfach-registrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Jedem Patienten ist ein „unique identifier“ zugeordnet, der mittels eines Hash-Verfahrens aus der Patientennummer errechnet wird. Diese Patientennummer wird nur während der Berechnung des Pseudonyms genutzt, aber nicht gespeichert und besteht aus der Nummer der elektronischen Gesundheitskarte oder der Versicherungsnummer. Das Zurückrechnen der Patientennummer aus dem Pseudonym ist nicht möglich.

47. Bestehen in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filterungsmöglichkeiten:

Im dhr sind die Patientendaten dem behandelnden Zentrum zugeordnet.

48. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

☒ nein ☐ ja, nicht randomisiert ☐ ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

49. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen (insbesondere für die Patientinnen und Patienten, die in der vorliegenden Fragestellung im Kontrollarm mit Faktor-IX-Konzentraten weiter behandelt werden), z.B. mittels Target Trial Emulation²?

☒ nein ☐ ja

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

50. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind mit dem aktuell gültigen Gesamtdatensatz (Gesamtdatensatz seit dem Inkrafttreten von DHR 2.0 in 2019) insgesamt (Sammelmeldungen + Einzelmeldungen) dokumentiert?

Für das Jahr 2019 sind im dhr 402 Personen mit schwerer Hämophilie B gemeldet. Davon 164 in Einzelmeldung und 238 in Sammelmeldung. Für das Jahr 2020 sind im dhr 420 Personen mit schwerer Hämophilie B gemeldet. Davon 195 in Einzelmeldung und 225 in Sammelmeldung.

- a) Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B, die derzeit eine Faktor-IX-Prophylaxetherapie anwenden, sind dokumentiert?

Die Daten, um diese Frage zu beantworten sind im dhr erfasst, benötigen allerdings eine umfassende Auswertung.

- b) Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B, die derzeit **keine** Faktor-IX-Prophylaxetherapie anwenden, hatten in der Vergangenheit lebensbedrohliche Blutungen oder hatten bzw. haben wiederholte schwere Spontanblutungen?

Die Daten, um diese Frage zu beantworten sind im dhr erfasst, benötigen allerdings eine umfassende Auswertung.

- c) Für wie viele der unter a) und b) aufgeführten Patientinnen und Patienten wurde i) der Titer neutralisierender Anti-AAV5-Antikörper dokumentiert und ii) wie viele der Patientinnen und Patienten weisen einen Titer unter 1 : 700 auf?

i)

ii)

Der Parameter kann im dhr erfasst werden, bisher wurden aber keine Titer dokumentiert.

51. Für wie viele der unter Frage 50 aufgeführten Patientinnen und Patienten liegen jeweils Einzelmeldungen zum Gesamtdatensatz DHR 2.0 vor, und mit welcher Beobachtungsdauer (möglichst Mittelwert und Median)?

a und b) Die Daten, um diese Frage zu beantworten sind im dhr erfasst, benötigen allerdings eine umfassende Auswertung.

- c) Der Parameter kann im dhr erfasst werden, bisher wurden aber keine Titer dokumentiert.

52. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Die hämophiliebehandelnde ärztliche Person hat alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie nach Satz 3 an das Deutsche Hämophileregister nach § 21a zu melden. Wir gehen deshalb von einer vollständigen Meldung aus.

53. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

☒ sehr gut ☐ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die hämophiliebehandelnde ärztliche Person hat alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie nach Satz 3 an das Deutsche Hämophileregister nach § 21a zu melden. Wir gehen deshalb von einer vollständigen Meldung aus.

54. Wie hoch schätzen Sie die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten ein, die mit Faktor-IX-Präparaten behandelt werden, ihre Daten dem Register zur Verfügung zu stellen?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Annähernd 50% der Patienten haben 2020 Ihre Zustimmung zur Einzelerfassung gegeben. Die Anzahl der Patienten, die ihre Zustimmung zur Einzelerfassung geben steigt derzeit jährlich.

55. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

☐ nein

☒ ja

☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Im Deutschen Hämophileregister werden alle Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie nach Satz 3 an das Deutsche Hämophileregister nach § 21a erfasst. Wir gehen deshalb von einer vollzähligen Meldung aus.

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Deutsche Hämophileregister (DHR) auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja, Handbuch und Gesamtdatensatz öffentlich verfügbar
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	teilweise (nicht alle Patienten in Einzelmeldung)
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	Für das gesamte Register: Repräsentativität durch gesetzliche Meldepflicht Für Einzelmeldung: Unklar

Nr.	Qualitätskriterium	DHR
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	Nicht vollständig gewährleistet (abhängig von Einzel- bzw. Sammelmeldung und teilweise wegen freiwilliger Angabe verschiedener Daten)
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung (Plausibilitätsprüfungen; keine Source Data Verification)
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	unklar
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	unklar
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	unklar
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	nein
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja, unter Zustimmung des Lenkungsausschusses
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	teilweise
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	unklar
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulativer Anforderungen	nein

Anhang E Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie

Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie. 2-seitiger Test zu $\alpha = 5\%$, mindestens Power 80 % und Hypothesengrenze Relatives Risiko = 2. Hervorgehoben sind Szenarien, die in Abschnitt 5.5.2 diskutiert werden.

Anteil Responder unter Intervention (%)	Relatives Risiko	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie											
		1:1			1:2			1:4			1:5		
Anteil Responder unter der Vergleichstherapie: 25 %													
		Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle
57,5	2,3	2886	1443	1443	2670	890	1780	3075	615	2460	3366	561	2805
60,0	2,4	1638	819	819	1506	502	1004	1730	346	1384	1890	315	1575
62,5	2,5	1056	528	528	969	323	646	1105	221	884	1206	201	1005
65,0	2,6	738	369	369	672	224	448	765	153	612	834	139	695
67,5	2,7	544	272	272	495	165	330	560	112	448	612	102	510
70,0	2,8	418	209	209	378	126	252	430	86	344	468	78	390
72,5	2,9	330	165	165	297	99	198	335	67	268	366	61	305
75,0	3	268	134	134	240	80	160	270	54	216	294	49	245
77,5	3,1	222	111	111	198	66	132	220	44	176	240	40	200
80,0	3,2	186	93	93	165	55	110	185	37	148	198	33	165
Anteil Responder unter der Kontrolle: 30 %													
		Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle	Gesamt	Intervention	Kontrolle
75	2,5	764	382	382	678	226	452	750	150	600	810	135	675
78	2,6	530	265	265	468	156	312	515	103	412	552	92	460
81	2,7	386	193	193	339	113	226	370	74	296	396	66	330

Anhang F Benötigte Stichprobengröße für verschiedene ABRs unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie

Tabelle 8: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene annualisierte Blutungsraten (ABRs) unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie. 2-seitiger Test zu $\alpha = 5\%$, mindestens Power 80 % und Hypothesengrenze Rate Ratio = 0,5. Hervorgehoben sind Szenarien, die in Abschnitt 5.5.2 diskutiert werden. (mehrsseitige Tabelle)

ABR (Kontrolle)	ABR (Inter- vention)	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie											
		1:1			1:2			1:4			1:5		
Dispersionsparameter φ : 1,5													
		Gesamt	Inter- vention	Kontrolle	Gesamt	Inter- vention	Kontrolle	Gesamt	Inter- vention	Kontrolle	Gesamt	Inter- vention	Kontrolle
2,6	0,6	123	62	61	142	48	94	201	41	160	229	39	190
2,6	0,8	298	149	149	343	115	228	486	98	388	563	94	469
2,6	1	985	493	492	1138	380	758	1616	324	1292	1867	312	1555
2,8	0,6	101	51	50	116	39	77	164	33	131	187	32	155
2,8	0,8	221	111	110	255	85	170	361	73	288	415	70	345
2,8	1	592	296	296	683	228	455	966	194	772	1117	187	930
3	0,6	86	43	43	98	33	65	136	28	108	157	27	130
3	0,8	174	87	87	199	67	132	281	57	224	325	55	270
3	1	404	202	202	465	155	310	656	132	524	758	127	631
3,2	0,6	74	37	37	85	29	56	119	24	95	139	24	115
3,2	0,8	141	71	70	163	55	108	227	46	181	265	45	220
3,2	1	298	149	149	343	115	228	481	97	384	559	94	465
3,4	0,6	65	33	32	74	25	49	106	22	84	121	21	100
3,4	0,8	119	60	59	136	46	90	191	39	152	222	37	185
3,4	1	232	116	116	265	89	176	376	76	300	433	73	360
3,6	0,6	58	29	29	67	23	44	91	19	72	109	19	90
3,6	0,8	102	51	51	116	39	77	161	33	128	187	32	155
3,6	1	187	94	93	214	72	142	301	61	240	349	59	290

Tabelle 8: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene annualisierte Blutungsraten (ABRs) unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie. 2-seitiger Test zu $\alpha = 5\%$, mindestens Power 80 % und Hypothesengrenze Rate Ratio = 0,5. Hervorgehoben sind Szenarien, die in Abschnitt 5.5.2 diskutiert werden. (mehrsseitige Tabelle)

ABR (Kontrolle)	ABR (Inter- vention)	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie											
		1:1			1:2			1:4			1:5		
Dispersionsparameter φ : 1													
		Gesamt	Inter- vention	Kontrolle	Gesamt	Inter- vention	Kontrolle	Gesamt	Inter- vention	Kontrolle	Gesamt	Inter- vention	Kontrolle
2,6	0,6	97	49	48	112	38	74	158	32	126	181	31	150
2,6	0,8	231	116	115	268	90	178	381	77	304	440	74	366
2,6	1	756	378	378	881	294	587	1256	252	1004	1459	244	1215
2,8	0,6	79	40	39	91	31	60	131	27	104	151	26	125
2,8	0,8	171	86	85	199	67	132	281	57	224	325	55	270
2,8	1	453	227	226	526	176	350	751	151	600	871	146	725
3	0,6	67	33	34	76	26	50	108	22	86	127	22	105
3	0,8	134	67	67	154	52	102	219	44	175	253	43	210
3	1	308	154	154	358	120	238	506	102	404	589	99	490
3,2	0,6	57	29	28	67	23	44	91	19	72	109	19	90
3,2	0,8	109	55	54	125	42	83	176	36	140	205	35	170
3,2	1	226	113	113	262	88	174	371	75	296	429	72	357
3,4	0,6	50	25	25	58	20	38	81	17	64	92	16	76
3,4	0,8	91	46	45	104	35	69	146	30	116	169	29	140
3,4	1	176	88	88	202	68	134	286	58	228	331	56	275
3,6	0,6	45	23	22	52	18	34	71	15	56	85	15	70
3,6	0,8	77	39	38	89	30	59	126	26	100	145	25	120
3,6	1	142	71	71	163	55	108	231	47	184	265	45	220

Anhang G Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?